

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Danijela Gotić**

**Premedikacija tijekom prijeoperacijske  
pripreme**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje pod vodstvom Prof. dr.sc Vesne Vegar-Brozović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACC- The American College of Cardiology

AHA- The American Heart Assosiation

ASA- The American Society of Anesthesiologist

GABA- Gamma Amino Butyric Acid

SŽS- središnji živčani sustav

CYP- citkorom

cAMP- ciklički adenzin monofosfat

DVT- duboka venska tromboza

VT- venska tromboembolija

PE- plućna embolija

UFH- nefrakcionirani heparin

LMWH- nisko molekularni heparin

HIV- humani virus imunodeficijencije

ZZPP- Zakon o zaštiti prava pacijenata

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK .....	
2. SUMMARY .....	
3. UVOD .....	1
4. PRIJEOPERACIJSKI PREGLED .....	1
4. 1. BILJNI LIJEKOVI I DODATCI PREHRANI - UTJECAJ NA ANESTEZIJU .....	3
4. 2. LABORATORIJSKI NALAZI .....	3
5. PROCJENA RIZIKA ANESTEZIJE .....	4
5. 1. ASA KLASIFIKACIJA .....	4
5. 2. ASA KLASIFIKACIJA-MORBIDITET I MORTALITET .....	5
5. 3. PROCJENA RIZIKA VEZANIH UZ KIRURŠKI ZAHVAT .....	7
6. SUGLASNOST ZA ANESTEZIJU .....	8
7. PREMDIKACIJA .....	9
7. 1. BENZODIAZEPINI .....	10
7.1.1 MIDAZOLAM .....	11
7. 2. OPIOIDI .....	13
7.2.1 MORFIN .....	15
7. 3. ANTIKOLINERGIČKI LIJEKOVI .....	16
7. 4. ANTAGONISTI $\beta$ ADRENERGIČNIH RECEPTORA .....	17
7. 5. ŽELUČANI VOLUMEN I pH VRIJEDNOST ŽELUČANOG SADRŽAJA .....	20
7. 6. PROFILAKSA VENSKE TROMBOZE .....	22
7. 7. PRIJEOPERACIJSKA EVALUACIJA BOLESNIKA S ALERGIJSKIM REAKCIJAMA .....	24
7. 8. IMUNODEFICIJENCIJE .....	28
7. 9. PRIJEOPERACIJSKA ANTIBIOTSKA PROFILAKSA .....	30
8. PRIJEOPERACIJSKA PRIPREMA ZA JEDNODNEVNU KIRURGIJU .....	33

9.	ZAKLJUČAK .....	34
10.	ZAHVALE .....	35
11.	LITERATURA.....	36
12.	ŽIVOTOPIS .....	42

# 1. SAŽETAK

Premedikacija tijekom prijeoperacijske pripreme

Danijela Gotić

Premedikacija je sastavni dio pripreme bolesnika za operativni zahvat. Premedikacija tijekom prijeoperacijske pripreme podrazumijeva primjenu lijeka do 2 sata prije anestezije. Ciljevi farmakološke premedikacije su anksioliza, sedacija, analgezija, amnezija, antialivatorni učinak, smanjenje želučanog volumena i povećanje pH vrijednosti želučanog sadržaja, antiemetički učinak, prevencija refleksnog odgovora autonomnog živčanog sustava, profilaksa alergijskih reakcija, prevencija infekcije te prevencija duboke venske tromboze. Potreba za uzimanjem lijeka temelji se na anesteziološkoj procjeni svakog pojedinog bolesnika te s obzirom na utvrđeno stanje i potrebu, prilagođava se primjena lijeka. Premedikacija ne smije pogoršati dosadašnje bolesnikovo stanje, a izbor lijeka, doza, vrijeme i način davanja moraju biti prilagođeni svakom bolesniku posebno. Prijeoperacijska priprema bolesnika uključuje i procjenu rizika kirurškog postupka kojem bolesnik pristupa. Odgovarajuća prijeoperacijska priprema bolesnika jedan je od ključnih faktora koji pridonose smanjenju perioperativnog mortaliteta. Pružajući odgovarajuću potporu pojedinim organskim sustavima moguća je bolja kontrola bolesnikovih vitalnih funkcija za vrijeme operativnog zahvata, brz oporavak od anestezije, poslijeoperativna kontrola boli i brži oporavak bolesnika.

KLJUČNE RIJEČI: prijeoperacijska priprema, premedikacija

## **2. SUMMARY**

Premedication as a vital part of preoperative management

Danijela Gotić

Premedication is a vital part of the surgery patient preparation. Premedication during preoperative management involves the usage of the drug up to 2 hours before anesthesia. The goals of the pharmacological premedications are anxiolysis, sedation, analgesia, amnesia, decrease in salivation, reducing gastric volume and and increase the pH in gastric contents, antiemetic effect, preventing the reflex responses of the autonomic nervous system, prophylaxis of allergic reaction, infection prevention and prevention of deep vein thrombosis. The need for taking the medication is based on anesthesia assesment of the individual patient, and in view of the situation and the need the application of the drug is regulated. Premedication should not worsen the patient's current condition, and the choice of drug ,dose, time and route of administration should be adapted to the particular patient. Preoperative patient preparation includes risk assessment of the surgical procedure which the patient undergoes. Appropriate preoperative patient preparation is one of the key factors that contribute to the reduction of perioperative mortality. Providing adequate support to individual organ systems allows for better control of the patient's vital functions during surgery, a rapid recovery from anesthesia, postoperative pain control and faster patient recovery.

**KEY WORDS:** preoperative management, premedication

### **3. UVOD**

Opća anestezija je medicinski postupak u kojem je farmakološkim putem inducirano reverzibilno stanje gubitka svijesti, analgezija, amnezija, relaksacija skeletne muskulature i gubitak refleksa. Nakon što je postavljena indikacija za kirurški zahvat ili bilo koji drugi postupak koji zahtijeva primjenu anestezije provodi se prijeoperacijska procjena svakog pacijenta. Pregled bolesnika prije operacije i anestezije, priprema i premedikacija segmenti su anesteziološkog postupka o kojem ovisi sigurnost i uspjeh istog. Svaki pacijent predviđen za elektivan operacijski zahvat mora biti pregledan najmanje 24 sata prije planirane operacije. Cilj pregleda bolesnika prije anestezije i operacije je prevenirati potencijalne rizike i postići veću efikasnost anestezije i operacije. Prijeoperacijska priprema bolesnika uključuje uzimanje anamneze, fizikalni pregled, pregled medicinske dokumentacije, određivanje eventualno dodatnih laboratorijskih nalaza ili dijagnostičkih postupaka, procjenu čimbenika rizika vezanih za bolesnika, informiranje bolesnika o planiranom anesteziološkom postupku, dobivanje bolesnikovog pristanka te propisivanje premedikacije.

### **4. PRIJEOPERACIJSKI PREGLED**

Razgovor s pacijentom prije operacije i pregled obavlja anesteziolog. Tijekom razgovora prikupljaju se informacije o pacijentovim prijašnjim bolestima, sadašnjim akutnim i kroničnim bolestima, podaci o lijekovima koje bolesnik uzima povremeno i trajno, alergijama te navikama i ovisnostima. Također je važno ispitati obiteljsku anamnezu o alergijskim reakcijama i iskustvima s anestezijom članova obitelji te o nasljednim bolestima u obitelji. Detaljno vođen razgovor i prikupljanje podataka od pacijenta ključno je za otkrivanje srčanih ili drugih bolesti koje bi svrstale pacijenta u skupinu visoko rizičnih za operativni zahvat. Tijekom prikupljanja anamnestičkih podataka treba nastojati prepoznati ozbiljna srčana stanja kao što su prijašnji infarkt miokarda, nestabilna angina, dekompenzacija srca, aritmija te teška bolest zalistka. Temeljem tih podataka identificiramo faktore rizika povezane s povećanim perioperativnim kardiovaskularnim rizikom. Kod bolesnika s ustanovljenom srčanom bolesti treba utvrditi dali postoji promjena u simptomima. Precizno se dokumentira uzimanje trenutnih lijekova koji se koriste uključujući biljne i prehrambene dodatke. Za vrijeme prijeoperacijskog razgovora s pacijentom treba nastojati utvrditi funkcionalnu sposobnost



pacijenta. Kapacitet pojedinca za obavljanje uobičajenih svakodnevnih poslova dobro korelira s maksimalnom potrošnjom kisika (Fleisher et al. 2007) . Medicinska dokumentacija uključuje laboratorijske nalaze, nalaze dijagnostičkih postupaka, specijalističke nalaze te dokumentaciju prethodnih hospitalizacija. Iz postojeće medicinske dokumentacije dobivamo informacije o pacijentovoj povijesti bolesti i aktualnom zdravstvenom stanju te na temelju toga možemo postaviti specifična pitanja bolesniku iz kojih dobivamo informacije o eventualnim bolestima i stanjima koje bi mogle kompromitirati tijekom anestezije i planiranog kirurškog zahvata. Fizikalni pregled bazira se na informacijama sakupljenim iz medicinske dokumentacije i od samog bolesnika. Fizikalni pregled počinje ocjenjivanjem općeg stanje pacijenta, vitalnih funkcija, psihičkog statusa, uhranjenosti te je posebno važna procjena kardiovaskularnog i respiratornog sustava. Pregled mora biti cjelokupan, uključivati sve organske sustave i dijelove tijela te se nalaz detaljno dokumentira. Točna procjena stanja kardiovaskularnog i dišnog sustava je ključna jer su kardiovaskularne i plućne bolesti vodeći uzrok perioperacijskog morbiditeta i mortaliteta u kirurških bolesnika (Arbous et al 2001). Pregled i prijeoperacijska priprema kardiovaskularnog sustava imaju za cilj identificirati bolesnike s povišenim rizikom perioperacijskih srčanih komplikacija. Jedan od najčešće upotrebljavanih algoritama za stupnjevanje kliničkih čimbenika srčanog rizika jest ACC/AHA. Točna procjena rizika važna je kako bi se mogle poduzeti odgovarajuće mjere s ciljem smanjenja perioperativnog morbiditeta i mortaliteta. Za procjenu stanja respiracijskog sustava kod bolesnika važni su nam podatci o postojanju dispneje, kroničnog kašlja, iskašljaja, kroničnim plućnim bolestima, infekcije gornjih dišnih sustava i opstruktivske sleep-apneje. Od iznimne je važnosti procjena anatomije gornjih dišnih sustava prije intubacije i eventualno uočavanje mogućnosti otežane intubacije. Pritom je korisna informacija dobivena od samog pacijenta o prethodnim anesteziološkim postupcima i poteškoćama prilikom intubacije, ukoliko su one postojale. Za grubu procjenu kardiovaskularnog i respiracijskog sustava daje nam odgovor bolesnika o toleranciji napora prilikom obavljanja svakodnevnih i uobičajenih fizičkih aktivnosti.

#### **4. 1. BILJNI LIJEKOV I DODATCI PREHRANI - UTJECAJ NA ANESTEZIJU**

Tijekom prijeoperacijskog razgovora potrebno je detaljno zabilježiti sve lijekove koje bolesnik uzima na preporuku liječnika, ali lijekove, dodatke prehrani i vitamine koje uzima bez liječničke preporuke te njihove doze, oblik i način primjene. Otprilike 1/3 pacijenta uzima jedan ili više biljnih pripravaka (Kaye et al. 2000). 70 % pacijenata tu informaciju ne iznosi za vrijeme prijeoperacijskog pregleda iako su upitani od strane anesteziologa (Kaye et al. 2000). Najčešće korištena sredstva su multivitaminski pripravci (90%), češnjak (43%), ginko biloba (32%) te gospina trava (30 %) (Kaye et al. 2000). ASA preporučuje prekid uzimanja biljnih pripravaka 2 do 3 tjedna prije anesteziološkog i operativnog zahvata (Wong & Townely 2010). Upotreba tih lijekova u prijeoperacijskom razdoblju može dovesti do neočekivanih reakcija za vrijeme anestezije. Pretjerana upotreba bilja kao što su đumbir, češnjak, ginko biloba mogu utjecati na koagulacijske procese te povećati rizik krvarenja tijekom operativnog zahvata (Kaye et al. 2000). Ginko biloba i kava mogu ući u interakciju s barbituratima te potencirati sedaciju (Kaye et al. 2000). Zbog uzimanja gospine trave ubrzan je metabolizam mnogih lijekova primijenjenih tijekom perioperativnog razdoblja (Ange-Lee et al. 2001). Liječnik treba biti upoznat s potencijalnim perioperativnim učincima najčešće korištenih biljnih lijekova kako bi na vrijeme spriječio, prepoznao i liječio komplikacije povezane s njihovom upotrebom.

#### **4. 2. LABORATORIJSKI NALAZI**

Odluka o provođenju laboratorijskih testiranja prije operativnog zahvata donosi se za svakog bolesnika individualno. Potreba za dodatnim laboratorijskim testovima određuje se na temelju informacija dobivenih iz razgovora sa bolesnikom, medicinske dokumentacije, fizikalnog pregleda bolesnika te vrsti i invazivnosti planiranog kirurškog zahvata. Općenito je prihvaćen stav da se prilikom donošenja odluke o dodatnim laboratorijskim i dijagnostičkim pretragama treba procijeniti da li će rezultati ispitivanja utjecati na procjenu stanja bolesnika i anesteziološki postupak kod bolesnika. Provođenje dodatnih dijagnostičkih postupaka bez utemeljene medicinske indikacije povećava vjerojatnost lažno pozitivnih rezultata što dovodi do dodatnih nepotrebnih testiranja te mogućih kašnjenja i otkazivanja operativnog zahvata.

Prijeoperacijske pretrage koje su preporučuju učiniti kod svih bolesnika bez obzira na povijest bolesti i dob su krvna grupa i analiza urina. Kompletna krvna slika rutinski se određuje kod svih žena bez obzira na dob, muškaraca starijih od 40 godina i svih bolesnika koji pristupaju opsežnom kirurškom zahvatu. Kod svih bolesnika starijih od 60 godina preporučuje se učiniti rentgensku snimku prsnog koša i određivanje plazmatske vrijednosti kreatinina i glukoze. Prijeoperacijski EKG preporučuje se rutinski učiniti kod muškaraca starijih od 40 godina i žena stariji od 50 godina, kod prisutnosti kardiovaskularnih bolesti, kroničnih plućnih bolesti te kod dijabetesa. Elektroliti, koagulacijski testovi, funkcionalni plućni testovi, kardiovaskularna neinvazivna i invazivna testiranja, testovi funkcije jetre, razina hormona provode se ovisno o naravi kirurške bolesti i pratećih bolesti kod svakog pojedinog pacijenta ( American Society of Anesthesiologists 2002, Zambouri 2007, Reuven Pasternak L. 2001 ). Cilj je određivanje prijeoperacijskih laboratorijskih i dijagnostičkih parametara koji će omogućiti anesteziologu da prije operacije dovede bolesnika u optimalno stanje koje je bitno za sigurnost bolesnika i uspješan ishod anestezije.

## **5. PROCJENA RIZIKA ANESTEZIJE**

### **5.1. ASA KLASIFIKACIJA**

Američko anesteziološko društvo ( American Society of Anaesthesiologists, ASA ) je 1963. godine prihvatilo klasifikacijski sustav fizikalnog statusa bolesnika u 5 kategorija. 1980. godine dodana je šesta skupina koja uključuje bolesnike kojima je utvrđena moždana smrt prije ulaska u operacijsku dvoranu i te su potencijalni darivatelji organa. Ukoliko se operacijski zahvat izvodi hitno uz klasifikaciju fizičkog stanja slijedi oznaka "E" ( emergency). ASA klasifikacija je subjektivna procjena pacijentovog cjelokupnog zdravlja koje se gradira u jednu od 6 skupina. Usprkos svojoj prividnoj jednostavnost, jedan je od vodećih klasifikacijskih sustava bolesnikovog fizikalnog statusa koji korelira s rizikom anestezije i operativnog zahvata. Utvrđena je pozitivna povezanost između prijeoperacijskog ASA statusa bolesnika i poslijeoperacijskog ishoda te je time ASA klasifikacija potvrđena kao važan prediktor perioperacijskog mortaliteta( Wolters et al. 1996).

Tablica 1. ASA klasifikacija, Prema <http://www.asahq.org/Home/For-Members/Clinical-Information/ASA-Physical-Status-Classification-System>

<b>ASA 1</b>	Normalan zdravi pacijent Normal healthy patient
<b>ASA 2</b>	Pacijent s blagom sistemnom bolešću A patient with mild systemic disease
<b>ASA 3</b>	Pacijent s teškom sistemnom bolešću A patient with sever systemic disease
<b>ASA 4</b>	Pacijent s sistemnom bolešću koja trajno ugrožava njegov život A patient with sever systemic disease that that is constant threat to life
<b>ASA 5</b>	Moribundan pacijent koji neće preživjeti bez operacije A moribund patient who is not expected to survive without the operation
<b>ASA 6</b>	Dokazana smrt mozga Declared brain death
<b>E</b>	Dodatna oznaka hitnosti postupka Additional sign in the event of emegency operation

## 5. 2. ASA KLASIFIKACIJA-MORBIDITET I MORTALITET

Utvrđena je povezanost između prijeoperacijskog ASA statusa bolesnika i komplikacija tijekom kirurškog zahvata, postoperativnih komplikacija te stope perioperacijske smrtnosti. Ta povezanost koja je istaknuta u brojnim radovima i literaturi potvrdila se kao važan prediktor postoperativnih komplikacija u svakog pojedinog bolesnika. Učestalost smrti s

obzirom na ASA klasifikaciju je 0-0,3 % za ASA 1, 0,3-0,4% za ASA 2, 1,8-5,4 % za ASA 3, 7,8-25,9 % za ASA 4 te 9,4-57,8 % za ASA 5 (Wolters et al. 1996). Razlika u proporciji mortaliteta u pojedinim skupina ASA statusa bolesnika može se objasniti razlikama u klasificiranju pacijenata u ASA skupine, populaciji bolesnika, vrsti kirurškog zahvata i duljini trajanja te postoperativnom monitoringu. Također postoje značajne razlike u pojavi perioperativnih i postoperativnih komplikacija s obzirom na stupanj ASA klasifikacije. Što je ASA status bolesnika viši trajanje operativnog zahvata jest duže (Wolters et al. 1996). Intraoperativni gubitak krvi 5-20 puta je veći u skupini ASA 4 nego u skupini ASA 1- 3 (Wolters et al. 1996). U skupini bolesnika ASA 2 - 4 u odnosu na skupinu bolesnika ASA 1 trajanje poslijeoperativne intenzivne njege dulje je za 1- 5 dana, a ukupno vrijeme hospitalizacije dulje je za 7 - 11 dana (Wolters et al. 1996). Kroz svaki od ASA stupnja incidencija bronhopulmonalnih komplikacija povećava se za 2-3 puta, a incidencija srčanih komplikacija povećava se trostruko (Wolters et al. 1996). Postoperativni mortalitet povećava se za 5 - 7 puta za svaki od ASA stupnja (Wolters et al. 1996). Pacijenti sa prijelomom kuka i ASA statusom 3 i više imaju 2,3 puta veći rizik za razvoj postoperativnih komplikacija u odnosu na bolesnike s nižim ASA statusom (Keng Soon Poh 2013). ASA 3 status utvrđen je kao jedan od tri prediktora za razvoj poslijeoperacijskog delirija kod pacijenta koji su pristupili kirurškom zahvatu zbog prijeloma kuka (Khwaja et al. 2002). Status bolesnika ASA 3 i ASA 4 utvrđeni su kao jedni od važnih pokazatelja razvoja ozbiljnih kardiovaskularnih i respiratornih komplikacija (Forrest 1992). Visoka incidencija perioperativnog morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika u skupini ASA 3 i ASA 4 ukazuje na potrebu usmjeravanja terapijskih postupaka prema tim bolesnicima i pružanju potpore kardiovaskularnom i respiratornom sustavu kao vodećim organskim sustavima u pojavnosti komplikacija. Upravo iz tog razloga stavlja se poseban naglasak na prepoznavanje i adekvatnu procjenu srčanog rizika kod svih pacijenata, a osobito kod srčanih bolesnika. Ishemijska bolest srca vodeći je uzrok perioperativnog morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata koji pristupaju ne-kardiološkom operativnom zahvatu (Freeman & Gibbons 2009). ACC (American College of Cardiology) i AHA (American Heart Association) definiraju 3 važna parametra koji prognoziraju rizik za razvoj srčanih komplikacija kod pacijenata koji pristupaju ne-kardijalnom operativnom zahvatu. Oni uključuju kliničke karakteristike bolesnika, rizik operativnog zahvata te funkcijski kapacitet krvožilnog sustava pacijenta. Pomoću tih čimbenika utvrđujemo potrebu za dodatnim ispitivanjem i provođenjem specifične

farmakološke terapije prije i za vrijeme operativnog zahvata. Kod bolesnika sa preoperativnim zatajenjem srca postoji vjerojatnost od 5,9 % za loš perioperacijski ishod uključujući i smrt, 7,3 % za razvoj perioperacijskih srčanih komplikacija i 7,3 % za razvoj perioperacijskih komplikacija respiratornog sustava (Forrest et al. 1992). Preboljeli infarkt miokarda nosi rizik za razvoj teških perioperacijskih komplikacija, uključujući i smrt, koji iznosi 6,2 % (Forrest et al. 1992). Preoperativna ishemija miokarda povezana je s 1.3% veći rizikom za razvoj bradikardije i 1.7 % većim rizikom za razvoj ventrikularne aritmije (Forrest et al. 1992). Bolesnik koji boluje od arterijske hipertenzije ima rizik 1.4% za razvoj perioperativne hipertenzije i 1,2% za razvoj perioperativne bradikardije (Forrest et al. 1992). Perioperacijske komplikacije respiratornog sustava značajno pridonose povećanju stope morbiditeta i mortaliteta nakon anestezije i operativnog zahvata. Perioperacijske respiratorne komplikacije uključuju atelektaze, postoperativnu pneumoniju, akutni respiratorni distress sindrom i respiratorni insuficijenciju s potrebom poslijeoperacijske mehaničke ventilacije. Najvažniji prediktivni čimbenik za razvoj respiratornih komplikacija je vrsta kirurškog zahvata. Komplikacije su učestalije kod pacijenata podvrgnutih kirurškom zahvatu na gornjem abdomenu i prsnom košu. Incidencija perioperativnih plućnih komplikacija nakon kirurškog zahvata na abdomenu iznosi približno 20 % (Brooks-Bruun 1997). Učestalije su kod starijih bolesnika, bolesnika koji puše, koji su pretili te bolesnici s ASA statusom 4 (Wong et al. 1995). Hitni kirurški zahvat, opća anestezija, trajanje anestezije duže od 2 sata te kirurgija gornjeg abdomena prediktivni su čimbenici koji također povećavaju rizik za razvoj perioperativnih respiratornih komplikacija (Wong et al. 1995).

### **5. 3. PROCJENA RIZIKA VEZANIH UZ KIRURŠKI ZAHVAT**

Znatan doprinos perioperacijskom riziku anestezije donosi i sam kirurški postupak, osobito nekardiološke operacije. Pritom je osobito značajno dali bolesnik pristupa planiranom ili hitnom operacijskom zahvatu. Hitno kirurško liječenje povisuje rizik perioperacijskog morbiditeta i mortaliteta, a vodeće perioperacijske komplikacije su primarno od strane kardiovaskularnog sustava. Nekardiološko hitno kirurško liječenje većinom se provodi u starijih bolesnika s mnogim komorbiditetima što u toj skupini bolesnika dovodi do značajno veće stope postoperativne smrtnosti (Primatesta & Goldcare 1996). U hitnim kirurškim operacijama postoperativne komplikacije javljaju se u 33,7% pacijenata dok u planiranim

kirurškim operacijama njihova pojavnost iznosi 14,2% (Murtaza et al. 2010). Kod bolesnika koji su pristupili hitnom kirurškom zahvatu najčešće postoperativne komplikacije su postoperativna vrućica (21,6 %), infekcija kirurške rane (21,6%) te postoperativna mučnina i povraćanje (13,2%) (Murtaza et al. 2010). Dobno i spolno standardizirana stopa mortaliteta unutar 12 mjeseci nakon kirurškog zahvata kod hitnih bolesnika iznosi 33,8/1000 bolesnika, a kod planiranih operacija 14,4/1000 (Primatesta & Goldcare 1996). Najčešći uzroci smrti su kardiovaskularni (ishemijska bolest srca) i respiratorni (bronhopneumonija) (Primatesta & Goldcare 1996). Hitnim kirurškim zahvatima pristupa se bez obzira na prisutnost kliničkih ili kirurških rizika.

## **6. SUGLASNOST ZA ANESTEZIJU**

Pristup svakom bolesniku je individualan i zahtijeva pružanje potrebnih informacija o operacijskom zahvatu i anesteziološkom postupku na pacijentu razumljiv i shvatljiv način. Pritom se bolesnika informira o samome tijeku anesteziološkog postupka, svim postupcima koji će biti poduzeti ali i o mogućim rizicima i komplikacijama istog. Bolesniku odgovore na pitanja o anesteziji daje anesteziolog, a o planiranom kirurškom zahvatu kirurg. Bolesnik ili njegov skrbnik potpisuje dokument, informirani pristanak, kojim on potvrđuje da je obaviješten o planiranim postupcima, rizicima i mogućim komplikacijama anestezije te da ih prihvaća. Informirani pristanak ima pravnu, etičku i kliničku dimenziju (Turković). Informirani pristanak s pravnog aspekta traži od liječnika priopćavanje informacija pacijentu kako bi dobio njegov pristanak za provođenje bilo kojeg medicinskog postupka (Turković). S etičkog aspekta informirani pristanak pridonosi poštivanju autonomije osobe pri donošenju medicinski relevantnih odluka (Turković). Informirani pristanak iz kliničke perspektive jest mogućnost za suradnju pacijenta i liječnika u donošenju medicinskih odluka u vezi pacijentove skrbi (Turković). U Republici Hrvatskoj institut informiranog pristanka definiran je Zakonom o zaštiti prava pacijenata (ZZPP) i odnosi se na sve pacijente (Turković). ZZPP propisuje da osobe koje nisu pri svijesti, pacijenti s težim duševnim smetnjama, poslovno nesposobni i maloljetni pacijenti nesposobni dati suglasnost i da suglasnost za njih daje zakonski zastupnik odnosno skrbnik (Turković). Pristanak se smatra informiranim ukoliko ga je pacijent dao na temelju objektivne informacije o svrsi, prirodi i mogućim posljedicama i rizicima planiranog medicinskog zahvata kao i o mogućim alternativnim zahvatima koju mu

je pružio odgovorni zdravstveni djelatnik te je pacijent razumio te informacije (Turković). Bolesnikov potpis ne podrazumijeva razumijevanje rizika i mogućih komplikacija anestezije. Stupanj obrazovanja, poznavanje intervencije, informacije o anesteziji te odgovarajući jezik prepoznati su kao dio čimbenika koji mogu utjecati na bolesnikovo razumijevanje sadržaja informiranog pristanka (Guillen-Perales et al. 2013). Pisani oblik informacije nikada ne smije zamijeniti dijalog između liječnika i pacijenta koji potiče partnerstvo s zajedničkim donošenjem odluka i dijeljenjem odgovornosti za konačne rezultate. U hitnim situacijama kad je potreba za anesteziološkim i kirurškim postupkom neodgodiva pacijent pristupa operativnom zahvatu bez potpisanog pristanka samo kada bi mu zbog nepoduzimanja bio ugrožen život ili bi mu prijetila opasnost od težeg oštećenja zdravlja. Pritom anesteziolog i kirurg odlučuju umjesto pacijenta i postupaju u njegovom najboljem interesu. Kod odraslih bolesnika koji pristupaju operacijskom zahvatu najčešća emocionalna reakcija je anksioznost koje se javlja u 11% do 80% pacijenata (Lee et al. 2003). Kod bolesnika koji su informirani o anesteziološkom postupku stupanj anksioznosti prije anestezije značajno je manji u odnosu na bolesnike koji nisu pravilno informirani (Lee et al. 2003). Kod bolesnika s visokim stupnjem anksioznosti prije operativnog zahvata potrebna je već količina propofola za uvod i održavanje anestezije u usporedbi s pacijentima s niskim stupnjem anksioznosti (Maranets & Kain 1999). Razgovor i edukacija bolesnika prije anestezije u značajnoj mjeri smanjuju stupanj anksioznosti, što se očituje u minimalnoj promjeni vitalnih znakova i niskoj razini plazmatskog kortizola (Bahrami et al. 2013).

## **7. PREMEDIKACIJA**

Nakon prijeoperacijskog razgovora s bolesnikom, pregleda medicinske dokumentacije i fizikalnog pregleda bolesnika slijedi farmakološka premedikacija. Ona podrazumijeva primjenu svakog lijeka do 2 sata prije anestezije. Ciljevi farmakološke premedikacije su anksioliza, sedacija, analgezija, amnezija, antisalivatorni efekt, smanjenje želučanog volumena i povećanje pH vrijednosti, antiemetički učinak, prevencija refleksnog odgovora autonomnog živčanog sustava, profilaksa alergijskih reakcija, prevencija infekcije, prevencija duboke venske tromboze, olakšani uvod u anesteziju i smanjena potrošnja anestetika te nastavak poslijeoperacijske terapije u kroničnih bolesnika. Mogućnost primjene lijekova



široka je s obzirom na željeni učinak. Potreba za uzimanjem lijeka temelji se na anesteziološkoj procjeni svakog pojedinog bolesnika te se s obzirom na utvrđeno stanje prilagođava primjena lijeka. Premedikacija ne smije pogoršati dosadašnje bolesnikovo stanje, a izbor lijeka, doza, vrijeme i način davanja trebaju biti prilagođeni stvarnom stanju bolesnika. Mnogobrojni bolesnici koji pristupaju operacijskom zahvatu dugotrajno uzimaju različite lijekove zbog kroničnih bolesti te veliki broj njih čine stariji od 60 godina (Kennedy et al. 1999). Velika većina tih bolesnika (53%) uzima lijekove zbog bolesti kardiovaskularnog sustava (Kennedy et al. 1999). Rutinsko uzimanje lijekova zbog kroničnih bolesti povezano je s 2,7 puta većim relativnim rizikom za razvoj postoperativnih komplikacija u usporedbi s bolesnicima koji ne uzimaju rutinski lijekove (Kennedy et al. 1999). Tom riziku znatno doprinose lijekovi za kardiovaskularne bolesti. Rutinski korišteni lijekovi mogu dovesti do interakcije s lijekovima korištenim za vrijeme anestezije i operacijskog zahvata te potencijalno štetnih posljedica za bolesnika. Pritom se uzima u obzir vrijeme poluraspada rutinski korištenog lijek te njegova doza. Mnoge lijekove bolesnik može uzimati kroz perioperacijsko razdoblje, zadnja doza uzima se 2 sata prije operacije s gutljajem čiste vode i nastavlja se nakon operativnog zahvata (Kuwerajala et al. 2013). Upotreba nekih od lijekova mora se zaustaviti, zamijeniti ili privremeno primijeniti drugim putem. Pravilno uzimanje lijekova omogućuje prevenciju i smanjenje mogućih komplikacija, smanjenje boli i brži oporavak bolesnika.

## **7. 1. BENZODIAZEPINI**

Benzodiazepini su jedni od najčešće primjenjivanih lijekova u prijeoperacijskoj medikaciji. Primjenjuju se za postizanje sedacije, anksiolize i anterogradne amnezije. Među najčešće korištenim benzodiazepinima su diazepam, midazolam i lorazepam. Svi benzodiazepini topljivi su u lipidima, a midazolam je visoko topljiv u vodi. Visoko su vezani za proteine plazme, osobito albumine. Mogući načini primjene su oralno, intravenski, intramuskularni, intranazalno i sublingvalno. Zbog svoje visoke liposolubilnosti vrlo se dobro apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta nakon oralne primjene i prodiru u središnji živčani sustav koje je ciljno mjesto njihovog djelovanja. Benzodiazepini sedaciju i amneziju ostvaruju vezanjem na  $\alpha$  podjedinicu GABA receptora te potenciraju učinak GABA-e koji je najvažniji inhibitorni

neurotransmitter u SŽS-u. Vezanjem na  $\gamma$  podjedinicu GABA receptora postižu anksiolizu, a vezanjem na glicinske receptore u kralježničnoj moždini izazivaju relaksaciju skeletnih mišića za čije su postizanje potrebne veće doze od uobičajenih. Anatomska distribucija GABA receptora ograničena je isključivo na SŽS što omogućuje selektivno djelovanje benzodiazepina uz minimalne neželjene učinke ovih lijekova izvan SŽS-a. To je osobito bitno kod starijih bolesnika i bolesnika s kompromitiranim kardiovaskularnim sustavom jer ne izazivaju pretjeranu depresiju ventilacije i hipotenziju. Benzodiazepini se metaboliziraju u jetri mikrosomalnom oksidacijom i glukuronid konjugacijom te se metaboliti izlučuju bubregom. Primarni metabolički put, mikrosomalna oksidacija, osjetljiv je na čimbenike kao što su dob, bolesti jetre i uzimanje lijekova, koji mogu modulirati djelovanje i učinkovitost njegovih enzima. Učinci benzodiazepina antagoniziraju se djelovanjem selektivnog benzodiazepinskog antagonista, flumazenila. Premedikacija svoju bitnu ulogu ima neposredno prije operativnog zahvata u vidu farmakološke anksiolize. Veliki broj bolesnika čekajući na operativni zahvat osjeća izuzetan strah i nelagodu. Pretjerana anksioznost negativno utječe na bolesnikovo preoperativno iskustvo, uvod u anesteziju i oporavak nakon operacije.

### **7.1.1 MIDAZOLAM**

Midazolam je benzodiazepin s jedinstvenim imidazolskim prstenom u svojoj strukturi koji mu omogućuje stabilnost i topljivost u vodenj i lipidnoj sredini. Kod pH nižeg od 4 imidazolski prsten je otvoren i midazolam je vodotopljiv, dok kod pH vrijednosti veće od 4 imidazolski prsten je zatvoren čime midazolam postaje visoko topljiv u lipidima. Upravo ta visoka liposolubilnost kod fiziološkog pH midazolamu daje povoljna farmakokinetička svojstva, brz nastup djelovanja i brz metabolizam. Zbog većeg afiniteta vezanja za GABA receptore njegovo djelovanje je 2 puta jače od diazepama. Midazolam je najčešće upotrebljavani benzodiazepin za prijeoperacijsku medikaciju, intravensku sedaciju tzv. svjesnu sedaciju i uvod u opću anesteziju. Svojim djelovanjem izaziva anksiolizu, sedaciju i amneziju. Midazolam izaziva anksiolizu i sedaciju sa minimalnim negativnim djelovanjem na kardiovaskularni sustav i saturaciju kisika (Sun et al. 2008). Oralna premedikacijska doza midazolama je 0.2-0.5 mg/kg kojom se postiže dobro anksiolitičko i sedativno djelovanje s minimalnim utjecajem na ventilaciju i oksigenaciju. Intravenskim putem primjenjuje se u dozi

od 0.02-0.1mg/kg, a intramuskularnim putem od 2-10 mg. Primjena nazalnim putem pokazala se kao lako primjenjiva, dobro podnošljiva, bez ozbiljnih komplikacija te se postiže visoka bioraspoloživost (Knoester et al. 2001). Oralnim i intravenskim putem maksimalna plazmatska koncentracija i maksimalni učinak postiže se za 30 minuta, a vrijeme poluraspada mu je 2 sata (Crevoisieri et al. 1983). Za premedikaciju midazolam se najčešće primjenjuje oralnim putem, kao intranazalni sprej i intramuskularno. Klinički učinci midazolama traju kratko što je uvjetovano njegovom velikom liposolubilnošću, brzom distribucijom iz mozga u neaktivna tkiva i velikim jetrenim klirensom. Midazolam se u jetri djelovanjem CYP 4503A4 metabolizira do metabolita  $\alpha$  1-hidroksimidazolam koji je 20 % manje potentniji od midazolama i ima vrijeme poluraspada 0,8-1 sat. Druga dva metabolita midazolama,  $\alpha$  4 hidroksimidazolam i 1, 4-dihidroksimidazolam, su farmakološki neaktivni. Ukoliko se midazolam primjenjuje u kontinuiranim infuzijama njegova farmakokinetika se mijenja. To je osobito izraženo kod bolesnika s bubrežnim bolestima i pretilih bolesnika kod kojih se metaboliti ne izlučuju i akumuliraju se u masnim stanicama tkiva čim se produžuje njegovo djelovanje (Bauer et al. 1995). CYP3A4 jedan je od najvažniji P450 izoformi u ljudskim jetrenim mikrosomima te je uključen u metabolizam brojnih lijekova i tvari. Metabolizam midazolama može biti inhibiran lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Fentanil, kao jedan od najčešće korištenih opioida u anesteziji, kompetitivno inhibira metabolizam midazolama (Oda et al. 1999). Drugi lijekovi, kao što su antimikotici, makrolidni antibiotici i blokatori kalcijevih kanala, putem CYP3A inhibicije smanjuju klirens midazolama, dovode do visokih koncentracija i prolongiranog učinka midazolama. Važan sistemni učinak midazolama očituje se u mijenjanju moždanog protoka i smanjenju potreba mozga za kisikom. Dovodi do promjena u regijama mozga povezanima s uzbuđenjem, pažnjom i pamćenjem (Veselis et al. 1997). Midazolam je jak antikonvulziv te se primjenjuje u liječenju konvulzija bilo koje geneze kao i za prekidanje konvulzivnog statusa. Zbog svojih brojnih prednosti pred ostalim sedativima midazolam ima višestruku primjenu osobito kod djece.

## 7.2. OPIOIDI

Opijati su tvari dobivene iz opijuma, *Papaver somniferum*. Opijum sadrži više od 20 aktivnih tvari, od kojih je najmoćniji morfin. Spojevi koji su izolirani iz opijuma nazivani su opijati, a to su morfin, kodein, papaverin i noskapin. Kao ishodišna supstanca za dobivanje sintetskih derivata koristi se tebain koji nema narkotičko djelovanje. Sintetskim putem dobiveni derivati (petidin, tramadol, metadon, fentanil, sufentanil, remifentanil), opioidi imaju isti mehanizam djelovanja kojeg ostvaruju vezanjem na iste receptore kao i opijati. U tijelu se stvaraju neuropeptidi koji imaju učinke slične morfinu, a nazivaju se endogeni opioidi. Izolirani endogeni opioidi su enkefalini (met-enkefalin, leu-enkefalin), endorfini (endorfin  $\beta$ ), dinorfini (dinorfin A, dinorfin B) i endomorfini (endomorfin 1, endomorfin 2). U živčanom sustavu imaju neuromodulatorsku ulogu. Otkrivena je njihova uloga u unutarnjem analgezijskom sustavu gdje svojim vezanjem na opioidne receptore ublažuju i blokiraju bol. Najbolje poznat mehanizam djelovanja endogenih opioida je na razini središnjeg živčanog sustava, ali mnogobrojnim istraživanjima potvrđuje se njihov učinak i u drugim organskim sustavima (imunološki, endokrini, gastrointestinalni). Opioide možemo podijeliti prema podrijetlu ili receptorskoj aktivnosti. S obzirom na podrijetlo dijelimo ih na prirodne (morfin, kodein, papaverin, tebain) i sintetske (metadon, heroin, fentanil, itd). Prema načinu djelovanja na opioidne receptore dijelimo ih na agoniste (morfin, diamorfin, diacetilmorfin, kodein, petidin, fentanil, metadon, oksikodon, hidromorfin), parcijalne agoniste (buprenorfin), miješane agoniste-antagoniste (nalbufin, pentazocin, butorfanol) i antagoniste (nalokson, naltrekson, nalmefen). Čisti antagonisti svojim vezanjem onemogućavaju vezanje agonista ili ga mogu istisnuti te se koriste za poništenje njihovih centralnih učinaka. Opioidni receptori, na koje se vežu i opijati i opioidi, podijeljeni su na tri glavna razreda  $\mu$  (mi),  $\delta$  (delta) i  $\kappa$  (kapa) te su svi danas uspješno klonirani. 1994. godine dodana je još jedna skupina receptora koja se naziva nociceptin ili orfanin FQ receptor. Smatra se da orfanin FQ receptor sudjeluje u razvoju tolerancije na morfinску analgeziju (McDonald 2005). Svaki od tih receptora podijeljen je u nekoliko podskupina te specifičan gen kodira za svaku receptorsku podskupinu. Opioidni receptori nisu prisutni samo u središnjem živčanom sustavu nego i na perifernim organima kao što su srce, pluća, jetra. Po svojoj strukturi pripadaju porodici receptora vezanih za G-proteine. Endogeni ili egzogeni opioidi vezanjem na receptore smanjuju unutarstaničnu razinu cAMP, aktiviraju kalijeve kanale što dovodi do

hiperpolarizacije stanične membrane koja inhibira kalcijeve kanale i na taj način onemogućuju oslobađanje neurotransmitera. Opioidni agonisti svoj analgetski učinak na razini kralježnične moždine ostvaruju inhibicijom otpuštanja ekscitacijskih neurotransmitera i inhibicijom neurona za prijenos boli u stražnjim rogovima kralježnične moždine.

*Tablica 2. Opioidni receptori*

<b>TREKUTNA NC-IUPHAR PREPORUČENA NOMENKLATURA/PRIJAŠNJA NOMENKLATURA</b>	<b>ENDOGENI LIGANDI</b>	<b>DJELOVANJE</b>
<b>μ, mu, MOP/OP3</b>	β-endorfin, enkefalini, endomorfina-1, endomorfina-2	Analgezija, euforija, depresija disanja, smanjenje GI motiliteta i sekrecije, depresivan učinak na KV sustav
<b>κ, kapa, KOP/OP2</b>	dinorfin A, dinorfin B, neoendorfin	Neuroendokrina sekrecija, hranjene, diureza, analgezija
<b>δ, delta, DOP/OP1</b>	Enkefalini, β- endorfin	Analgezija, motorna integracija, antidepresivan učinka, motilitet GI sustava, kognitivne funkcije
<b>NOP/OP4</b>	Orfanin FQ	Analgezija, antistresni odgovor, kontrola autonomnog i imunološkog sustava

Opioidni analgetici mogu se primijeniti oralno, preko rektuma, subkutano, intramuskularno, intratekalno i epiduralno, sublingvalno, transdermalno i transmukozno (bukalno, nazalno, gingivalno). Primjenom svim navedenim mogućim načinima ostvaruje se dobra apsorpcija, no zbog učinka prvog prolaska oralne doze moraju biti mnogo veće nego kod parenteralne primjene da bi se ostvario isti učinak. Među bolesnicima postoje značajne razlike u metabolizmu prvog prolaska opioda što može otežavati određivanje oralne doze. Opioidi imaju različiti afinitet vezanja za bjelančevine plazme te se 1/3 opioda veže za bjelančevine. Opioidi koji nisu vezani na bjelančevine, zbog svoje lipofilnosti, brzo dolaze do ciljnih tkiva. Metabolizam opioda odvija se u jetri kroz dvije reakcije. Najprije podliježu reakcijama oksidacije i hidroksilacije pomoću enzima citokroma P450, a nakon toga konjugiraju se glukuronskom kiselinom i postaju hidrofilne supstance sposobne za izlučivanje putem bubrega. Uzimanje lijekova koji se metaboliziraju putem CYP P450, bolesti jetre ili bubrežnog sustava mogu značajno utjecati na metabolizam i akumulaciju opioda i njihovih metabolita. Učinci koje opioidi ostvaruju vezanjem za svoje receptore u središnjem živčanom sustavu su analgezija, sedacija, euforija, depresija disanja, mioza, antitusički i emetički učinak i razvoj tolerancije. Prijeoperacijski opioidi primjenjuju se kod bolesnika koji prijeoperacijski imaju bolove, kod zahvata gdje postoji potreba za invazivnim nadzorom prije uvida u anesteziju i kao prijeoperacijska analgezija zbog smanjene potrebe za anestheticima i parenteralnom analgezijom. Neželjeni učinci koji se javljaju kod primjene opioda su konstipacija, mučnina, povraćanje, retencija urina, kognitivne promjene, respiracijska depresija te tolerancija i pojava tjelesne ovisnosti.

### **7.2.1 MORFIN**

Morfin je opijatni agonist s analgetičkim, sedativnim i antitusičkim učinkom. Svoj učinak ostvaruje vezanjem i snažnom aktivacijom  $\mu$  receptora. Osim analgezije, euforija, disforija, mioza, depresija disanja, povećani tonus glatkih mišića gastrointestinalnog i urinarnog sustava, supresija kašlja, hipertermija, mučnina i povraćanje te tjelesna ovisnost rezultat su djelovanja na  $\mu$  receptore. U premedikaciji morfin se najčešće primjenjuje intravenski i intramuskularno u dozi 0,1- 0,15 mg/kg. Poluvijek morfina u plazmi je 3 sata, a analgetički učinak traje 4 sata. Intravenskom primjenom postiže se brzi porast razine morfina u plazmi i

nastup djelovanja za 15-30 minuta. Nakon intramuskularne primjene analgetski učinak postiže 30-40 minuta nakon primjene. Metabolizam morfina odvija se u jetri oksidacijom i glukuronidacijom. Metaboliti morfina su morfin-3-glukuronid koji ima neuroekscitacijska svojstva i morfin-6-glukuronid koji je aktivni metabolit s 4-6 puta većim analgetskim učinkom od morfina. Primjena visokih doza morfina kroz dulje vrijeme te primjena kod bolesnika s bubrežnim oštećenjem može dovesti do nakupljanja metabolita i neželjenih učinaka kod bolesnika. Nakupljanje morfin-3-glukuronida može dovesti do ekscitacije SŽS (konvulzije), a nakupljanje morfin-6-glukuronida do produljenog opioidnog djelovanja. Morfin, odnosno opioidi, koriste se kao prijeoperacijska analgezija koja prevenira poslijeoperacijsku bol. Kao rezultat prolazne ozljede tkiva koja se događa za vrijeme operativnog zahvata i aktivacije nociceptora, uspostavlja se hipersenzibilizacija neurona u kralježničnoj moždini. Prijeoperacijska analgezija antinociceptivnim djelovanjem prevenira uspostavu hipersenzibiliteta blokirajući ulaz signala koji inducira središnju senzibilizaciju (Woolf & Chong 1993). Nakon što su nociceptori stimulirani noksom koja dovodi do oštećenja tkiva, dolazi do upalnog odgovora i lučenja medijatora koji također pridonose centralnoj senzibilizaciji (Kelly et al. 2001). Preventivnom analgezijom smanjuje se poslijeoperacijska bol, zahtjev za uzimanjem analgetske terapije je manji te se produžuje poslijeoperacijsko vrijeme bez potrebe za uzimanjem analgetika (Ong et al. 2005).

### **7.3. ANTIKOLINERGIČKI LIJEKOVI**

Parasimpatolitici ili antikolinergički lijekovi su skupina muskarinskih antagonista koji se kompetitivno vežu za svoje receptorsko mjesto i ostvaruju inhibiciju parasimpatičkih učinaka. Muskarinski receptori nalaze se u srcu, glatkim mišićima bronha, gastrointestinalnom i genitourinarnom traktu, žlijezdama slinovnicama te autonomnim ganglijima. Atropin i skopolamin alkaloidi su biljke *Belladonae* te su po svojoj građi terciarni amini. Glikopirolat je semisintetski alkaloid, a strukturno kvaterni amonijev derivat. Atropin i glikopirolat su antikolinergički lijekovi koji se najčešće koriste u prijeoperacijskoj medikaciji bolesnika. Primarno postižu periferne antikolinergičke učinke jer im je prolaz u SŽS nedovoljan za učinke na toj razini u terapijskim dozama. Indikacija za upotrebu antikolinergika u prijeoperacijskoj medikaciji postavlja se ovisno o potrebama svakog pojedinog bolesnika. U

kliničkoj praksi najčešće se koriste za postizanje antisijalogenog učinka, smanjene sekrecije u dišnim putevima, sedacije te vagolitičkog učinka na SA čvor. Vagolitički učinak ostvaruju blokadom djelovanja acetilkolina na SA čvor. Atropin, primijenjen intravenski, potentniji je od skopolamina i glikopirolata u ubrzanju srčanog ritma. Da bi se prevenirala intraoperativna bradikardija, najčešće se primjenjuju intravenski neposredno prije operativnog zahvata. Atropin svojim vagolitičkim učinkom na SA čvor prevenira razvoj refleksne bradikardije tijekom operacije. Glikopirolat, sintetski spoj koji ne prolazi krvno moždanu barijeru, nema učinak na razini SŽS te se ne apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Koristi se u premedikaciji, tijekom reverzije neuromišićne blokade i kod poznate alergije na atropin. Blokadom muskarinskih receptora postižu se neki neželjeni učinci koje možemo podijeliti na periferne i centralne. Zbog smanjene sekrecije u dišnim putevima javlja se neugodan osjećaj suhoće usta i otežanog gutanja. Kao posljedica midrijaze i cikloplegije javlja se nejasan, zamagljen vid. Zbog vazodilatacije nastaje jako crvenilo kože, a blokada znojenja može rezultirati porastom tjelesne temperature. Relaksacija donjeg ezofagealnog sfinktera povećava vjerojatnost nastanka aspiracijske pneumonije. Centralni neželjeni učinci antikolinergičkih lijekova opisuju se kao središnji antikolinergički sindrom koji uključuje niz simptoma te nastaje poslijeoperacijski najčešće nakon primjene atropina i skopolamina. Simptomi središnjeg antikolinergičkog sindroma su psihomotorni nemir, halucinacije i somnolencija, a u težim slučajevima koma. Intravenskom primjenom 1-2 mg fizostigmina postiže se smanjenje simptoma antikolinergičkog sindroma.

#### **7. 4. ANTAGONISTI $\beta$ ADRENERGIČNIH RECEPTORA**

B adrenergični antagonisti skupina su lijekova koji sprečavaju učinak katekolamina i drugih simpatomimetika vezanjem za  $\beta$  adrenergične receptore. Većina  $\beta$  blokatora u kliničkoj upotrebi su čisti antagonisti te se reverzibilno vežu za receptore. Neki su lijekovi iz te skupine parcijalni agonisti, što znači da inaktiviraju  $\beta$  receptore kad je razina katekolamina mala, a kad je razina katekolamina velika aktiviraju receptore. U nekim tkivima  $\beta$  blokatori smanjuju konstitutivnu aktivnosti  $\beta$  receptora, kao što su metoprolol i betoksolol, te ih nazivamo inverzni agonisti. S obzirom na afinitet vezanja za  $\beta_1$  i  $\beta_2$  podtip receptora, možemo ih klasificirati u neselektivne i selektivne  $\beta$  blokatore. Selektivnost  $\beta$  blokatora ovisna je o dozi,



odnosno gubi se pri višim koncentracijama. Neselektivni  $\beta$  blokatori djeluju na  $\beta_1$  i  $\beta_2$  receptore, kao što su propranolol, nadolol, sotalol, timolol. B blokatori koji imaju veći afinitet za  $\beta_1$  receptore nazivaju se kardioselektivni, kao što su atenolol, bisprolol, esmolol, metoprolol. Kombinirani  $\alpha$  i  $\beta$  adrenergični antagonisti skupina su lijekova koji istovremeno blokiraju  $\alpha$  i  $\beta$  receptore, kao što su labetalol i karvedilol. B1 receptori smješteni su na srcu i njihovom aktivacijom postiže se ionotropni i kronotropni učinak, dok su  $\beta_2$  receptori smješteni u plućima i krvnim žilama te njihovom aktivacijom postiže bronhodilatacija i vazodilatacija. Blokadom  $\beta$  receptora postiže se negativni ionotropni i kronotropni odgovor. B blokatori imaju izražene učinke na srce te se koriste u liječenju angine, kroničnog zatajenja srca, u postinfarktnom razdoblju, u liječenju aritmija i hipertorfične kardiomiopatije. Kardioprotektivni učinak ostvaruju putem nekoliko mogućih mehanizama. Kardioselektivni  $\beta$  blokatori smanjenjem srčane frekvencije i kontraktilnosti dovode do smanjene potrošnje kisika u miokardu, a smanjenjem brzine depolarizacije SA čvora smanjuju provodnost kroz atrijske i AV čvor te na taj način produljuju refraktno razdoblje AV čvora. Kod bolesnika s hipertenzijom kronična primjena ovih lijekova dovodi do smanjenog izlučivanja renina antagoniziranjem stimulacijskog učinka simpatikusa na njegovo lučenje te smanjenja perifernog otpora što dovodi do smanjenja krvnog tlaka. Mehanizam kardioprotektivnog djelovanja također uključuje preokret u metabolizmu sa slobodnih masnih kiselina na energetski učinkovitiji metabolizam glukoze te protuupalnim djelovanjem  $\beta$  blokatori potpomažu stabilnost arterijskog plaka (Schouten et al. 2007). Također se koriste u liječenju esencijalnog tremora, tireotoksikoze, feokromocitoma, glaukoma te migrenoznih glavobolja. Selektivna blokada  $\beta_1$  receptora povoljna je kod pacijenata s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), astmom, bolesti perifernih krvnih žila i dijabetesom. Nakon oralne primjene dobro se apsorbiraju, brzo se distribuiraju i imaju veliki volumen raspodjele. Vršne koncentracije postižu se nakon 1 do 3 sata, a većina  $\beta$  antagonista ima poluvijek eliminacije 3 do 10 sati. Kod upotrebe  $\beta$  blokatora treba obratiti pozornost na kardioselektivnost, topljivost u mastima, način metaboliziranja te intrinzičnu simpatomimetičku aktivnost. Kod bolesnika koji uzimaju  $\beta$  antagoniste poznata je značajna varijabilnost u metabolizmu prvog prolaska kroz jetru, što dovodi do različite bioraspodjelivosti lijeka kod različitih bolesnika. Blokada  $\beta_2$  receptora utječe na metabolizam ugljikohidrata, odnosno inhibiraju glikogenolizu u jetri i usporavaju oporavak od hipoglikemije. Upotreba  $\beta_1$  blokatora, koji imaju manji učinak na oporavak od hipoglikemije, sigurnija je kod dijabetičara. Dugoročno liječenje povišenog

krvnog tlaka  $\beta$  blokatorima pogoduje nastanku hiperglikemije i inzulinske rezistencije. Također, kronična upotreba  $\beta$  blokatora dovodi do povećanja plazmatskih koncentracija lipoproteina vrlo niske gustoće (LDL) i smanjenja razine HDL kolesterola (De Caterina & Leone 2010).  $\beta$  blokatori, osobito oni starije generacije, osim svog antagonističkog učinka na receptore ostvaruju i agonističko djelovanje tzv. intrinzično simpatomimetičko djelovanje (ISA) koje je slabije od djelovanja čistog agonista. U terapiji bolesnika s kardiovaskularnim bolestima pogodni su lijekovi koji imaju jako malu ISA aktivnost ili je uopće nemaju.  $\beta$  blokatori smanjuju učestalost perioperacijskog infarkta miokarda i mortaliteta kod vaskularnih i drugih visoko rizičnih kirurških postupaka (Lindenauer et al. 2005, Poldermans et al. 1999). Također terapija  $\beta$  blokatorima provodi se tijekom perioperacijskog razdoblja jer se kod naglog prekida uzimanja javljaju komplikacije. Nagli prekid uzimanja  $\beta$  blokatora rezultira aktivacijom simpatičkog živčanog sustava što dovodi do tahikardije, povećane potrošnje kisika i može rezultirati nastupom ishemije i infarkta miokarda. ACHA/AHA smjernice preporučuju uzimanje  $\beta$  blokatora bez prekidanja terapije u perioperacijskom razdoblju kod bolesnika koji kronično uzimaju lijekove. Također se preporučuje terapija  $\beta$  blokatorima kod pacijenta koji pristupaju vaskularnom kirurškom postupku, a prijeoperacijski im je dokazana ishemija. Smjernice preporučuju terapiju  $\beta$  blokatorima kod visokorizičnih i umjereno rizičnih bolesnika koji pristupaju umjerenom ili visoko rizičnom kirurškom zahvatu te kod niskorizičnih kirurških bolesnika koji do sad nisu primali  $\beta$  blokatore, a bit će podvrgnuti vaskularnom kirurškom zahvatu. Kod bolesnika u kojih se tijekom prijeoperacijskog pregleda utvrdi potreba za terapijom  $\beta$  blokatorima, liječenje bi trebalo započeti što ranije u odnosu na planirani operativni zahvat. Terapija se provodi kroz čitavo perioperacijsko vrijeme selektivnim i dugodjelujućim  $\beta$  blokatorima uz titriranje doze do ciljane srčane frekvencije od oko 60 otkucaja u minuti i sistoličkog arterijskog tlaka  $\geq 14,6$  kPa (110 mmHg). Na taj način ograničava se hemodinamski i neuroendokrini odgovor na stres te se postiže kardioprotektivno djelovanje. Terapija počinje prijeoperacijski peroralnom primjenom, neposredno prije operativnog zahvata intravenski te poslijeoperacijski intravenski do mogućnosti ponovne peroralne primjene. Kontraindikacije za primjenu  $\beta$  blokatora su poznata alergija na  $\beta$  blokatore, poremećaj atrioventrikularnog provođenja I. i II. stupnja, kardiogeni šok, zatajenje srca, niski sistolički arterijski tlak ( $\leq 13,3$  kPa), bradikardija ( $\leq 60$  otkucaja/min) i akutni bronhospazam. Propranolol je prvi  $\beta$  blokator dokazane kliničke djelotvornosti te je standardni  $\beta$  blokator s kojim se svi ostali uspoređuju. Čisti je  $\beta$  antagonist

neselektivnog djelovanja. Primjenjuje se peroralno i intravenski titriranjem doze do postizanja adekvatne plazmatske koncentracije i sniženja frekvencije srca (55-60 otkucaja/min). Zbog individualnih varijacija jetrenog metabolizma kod bolesnika peroralne doze su individualne, a kreću se između 40 do 240 mg/ dan podijeljeno u 2-4 obroka. Intravenska primjena započinje s dozom 0,05 mg/kg te se postupno povećava za 0,5-1 mg svakih 5 minuta do željenog učinka i ukupno 5-10 mg. Atenolol je kardioselektivan  $\beta$  blokator kod kojeg se plazmatska koncentracija lakše postiže i kontrolira jer metaboliizam prvog prolaska nije toliko izražen. Uzima je jednom dnevno u dozi 25-75 mg. Intravenski primjenjuje se s početnom dozom 5 mg tijekom 5 min, a dalje se nastavlja peroralnim uzimanjem 25-50 mg/dan. Atenolol smanjuje mortalitet i kardiovaskularne komplikacije nakon nekardiokirurškog zahvata kod bolesnika koji imaju rizik za koronarnu bolest srca ili boluju od nje, a perioperativno primili su terapiju atenolola (Mangano et al. 1996).

## **7. 5. ŽELUČANI VOLUMEN I pH VRIJEDNOST ŽELUČANOG SADRŽAJA**

U prijeoperacijskoj pripremi bolesnika važno je kontrolirati volumen i kiselost želučanog sadržaja da bi se spriječila aspiracija želučanog sadržaja koja uvelike povećava morbiditet i mortalitet bolesnika. Upravo iz tog razloga prije operativnog zahvata provodi se gladovanje bolesnika te farmakološka terapija da bi se smanjio volumen želučanog sadržaja i povećao pH želučanog soka. Bolesnik koji pristupa operativnom zahvatu trebao bi biti natašte, odnosno da posljednjih 6 do 8 sati nije konzumirao ništa na usta čime smanjuje rizik regurgitacije želučanog sadržaja i plućne aspiracije. Brzina pražnjenja želuca ovisi o vrsti i količini hrane, stresu i funkciji bolesnikovog gastrointestinalnog sustava. Bistra tekućina kao što je čaj, kava, voda, voćni sok bez kaše kroz gastrointestinalni sustav u potpunosti prođe kroz 2 sata. Kruta hrana prolazi mnogo sporije, ovisno o tipu hrane od 4 do 6 sati. Vrijeme posljednjeg uzimanja obroka ne bi trebalo biti kraće od 2 sata za bistre tekućine, za majčino mlijeko 4 sata te za dječje mliječne formule, nehumano mlijeko i lagani obrok 6 sati (American Society of Anesthesiologists Committee 2011). Simpatikus ima snažan učinak na tonus želučane stijenke i sfinktera u želucu te se njegova pojačana aktivnost neposredno prije operacijskog zahvata povezuje s produljenim pražnjenjem želučanog sadržaja. Farmakološka kontrola volumena i kiselosti želučanog sadržaja može se postići upotrebom antacida, blokatora histaminskih H<sub>2</sub>

receptora, blokatora protonske pumpe, metoklopramida i antikolinergičkim lijekovima. Rutinska upotreba ovih lijekova ne preporučuje se kod ljudi koji nemaju povećani rizik od regurgitacije ili aspiracije želučanog sadržaja, a pristupaju planiranom kirurškom zahvatu (American Society of Anesthesiologists Committee 2011). Visokorizičnu skupinu bolesnika koji trebaju prijeoperacijski primiti lijekove koji smanjuju volumen i kiselost želučanog soka su pretili bolesnici, bolesnici s traumom, bolesnici s hernijom, bolesnici koji od prije boluju od gastroezofagealnog refluksa, trudnice te bolesnici kod kojih je potrebna hitna anestezija. Antacidi se primjenjuju 10 do 30 min prije uvida u anesteziju samo kod visokorizičnih bolesnika i to u obliku čistih antacida (otopina natrijevog citata 0.3M) jer je u slučaju aspiracije manja vjerojatnost anafilaktične reakcije te je miješanje s želučanim sadržajem potpunije. Antagonisti histaminskih H<sub>2</sub> receptora također se primjenjuju samo kod visokorizičnih bolesnika. Prva doza ranitidina 150-300 mg daje se peroralno večer prije operacije, a druga doza od 50 mg 2 sata prije operacije polako intravenski ili intramuskularno. Od blokatora protonske pumpe kod visokorizičnih bolesnika primjenjuje se omeprazol 40 mg peroralno večer prije operacije, a druga doza 2-4 sata prije operacije u istoj dozi intravenskim putem. Upotreba antikolinergika se ne preporučuje jer svojim djelovanjem mogu relaksirati donji ezofagealni sfinkter i izazvati gastroezofagealni refluks (Kuwejert et al. 2013). Mučnina i povraćanje često se javljaju nakon anestezije i operativnog zahvata. Incidencija poslijeoperacijske mučnine je oko 52 %, a poslijeoperacijskog povraćanja 25% (Koivuranta et al. 1997). Poslijeoperacijski potreba za uzimanjem antiemetika postoji kod 31 % bolesnika (Koivuranta et al. 1997). Čimbenici rizika za poslijeoperacijsku mučninu i povraćanje su prethodno iskustvo poslijeoperacijske mučnine i povraćanja, ženski spol, pretilost, pušenje, anamneza kinetoza, trajanje operativnog zahvata duže od 60 min i poslijeoperacijska primjena opioida (Koivuranta et al. 1997). Ovisno o vrsti operativnog zahvata mučnina i povraćanje najčešće se javljaju kod ginekološke laparotomije (73%), kirurškoj zamjeni zgloba (61%) i kod kirurške laparoskopije (58%) (Koivuranta et al. 1997). Kod uvida u anesteziju primjenjuju se droperidol intravenski u dozi 10-15 µg/kg, skopolamin transdermalno ili intramuskularno u dozi 0.3-0.6 mg, ondasteron u dozi 4 mg intravenski 2-5 min kod uvida u anesteziju te granisteron 1mg intravenski.

## 7. 6. PROFILAKSA VENSKE TROMBOZE

Kod hospitaliziranih bolesnika, osobito kirurških, visoka je incidencija venske tromboembolije (VT) koja je značajan uzročnik morbiditeta i mortaliteta kod kirurških bolesnika. Može se manifestirati kao tromboza površinskih vena, duboka venska tromboza (DVT) te kao plućna embolija (PE). PE najčešće nastaje kao posljedica DVT u nožnim venskim spletovima koja se širi proksimalno u femoralne i ilijakalne vene. DVT može biti asimptomatska te prvi klinički simptom kojim se očituje upravo je PE koja je često fatalna. Rizik za razvoj venske tromboze kombinacija je individualnih predisponirajućih karakteristika bolesnika i njegovih komorbiditeta te karakteristika samog operativnog zahvata. Kod bolesnika koji pristupaju operativnom zahvatu pod općom anestezijom, a da pri tom nisu primili antikoagulacijsku profilaksu, rizik za razvoj DVT iznosi od 15 % do 30 %, a za razvoj PE 0,2% do 0,9 % (White 2003). U prvih 7 dana nakon postavljanja dijagnoze PE 40,9 % bolesnika umire, a nakon postavljanja dijagnoze DVT 3,7 % (Heit et al. 1999). Dobro poznati rizični čimbenici su produžena imobilizacija, moždani udar ili paraliza, operacija abdomena, zdjelice ili donjih ekstremiteta, trauma, debljina, varikozne vene, bolesti srca, postavljen centralni venski kateter, upalna bolest crijeva, trudnoća, uzimanje estrogena, maligna bolest, prirođene ili stečene bolesti koagulacijskog sustava (Geerts et al 2001). Čimbenici rizika vezani uz kirurški zahvat su vrsta, opsežnost i duljina trajanja zahvata. Zbog velikog broja pacijenata koji imaju povišeni rizik za poslijeoperacijsku DVT i PE koje su često asimptomatske te imaju visoku stopu morbiditeta i mortaliteta potrebna je tromboprofilaksa kirurških bolesnika. Činjenice koje govore u prilog potrebi za tromboprofilaksom su da se visokorizični bolesnici za razvoj poslijeoperacijske DVT mogu prijeoperacijski identificirati, rizik za razvoj DVT najviši je neposredno nakon operativnog zahvata te što je trajanje tromboprofilakse duže manja je učestalost DVT (Kearon 2003). Profilaktične metode mogu biti farmakološke i nefarmakološke tj. mehaničke i medikamentne. Farmakološka terapija uključuje nefrakcionirani heparin, niskomolekularni heparin, niskomolekularni dekstran, fondaparinkus, oralni antikoagulansi te aspirin. Nefrakcionirani heparin (UFH) primjenjuje se najčešće kod nepokretnih bolesnika 2 sata prije operacije u dozi 5.000 i.j. subkutano te se nastavlja poslijeoperacijski u istoj dozi 2 ili 3 puta na dan subkutano. Kod visokorizičnih bolesnika, osobito onih koji pristupaju ortopedskim operacijama LMWH ima bolju učinkovitost u profilaksi DVT od UFH (White 2003). Heparin male molekularne mase

(LMWH) primjenjuju se kod bolesnika umjerenog i visokog rizika. Prva doza primjenjuje se 12 sati prije operacije ili večer prije, a poslijeoperacijski nastavljaju se uzimati jednom na dan. Primjenjuju se enoksapir 0,2 mL i 0,4 mL (2.000 i.j. ili 4.000 i.j.), nadroparin 0,3 mL i 0,4 mL (2-850 i.j. ili 3.800 i.j.), dalteparin 0,2 mL (2.500 i.j. i 5.000 i.j.) i reviparin 0,25 mL i 0,6 mL (1.432 i.j. i 3.436 i.j.). Niskomolekularni dekstran rijetko se koristi zbog mogućih komplikacija, kao što su alergijske reakcije i porast količine tekućine u organizmu. Fondoparinu se primjenjuje se samo u velikim ortopedskim zahvatima u dozi 2,5 mg subkutano jednom na dan. Varfarin se ne primjenjuje prijeoperacijski već samo kao nastavak tromboprofilakse LMWH-om u dozi 2 mg na dan ili se doza modificira prema vrijednosti INR. Aspirin se rjeđe primjenjuje zbog čestih komplikacija i slabog tromboprolaktičnog učinka. Mehanička profilaksa uključuje podizanje bolesnika iz kreveta čim je to moguće, izvođenje pasivnih vježbi u krevetu, upotrebu graduiranih elastičnih čarapa i intermitentne pneumatske kompresije. Čimbenici rizika vezani uz operacijski zahvat i oni vezani uz bolesnika zajedno se stupnjavaju kao rizik razvoja VTE. Niski rizik uključuje bolesnike mlađe od 40 god, bez dodatnih morbiditeta koji pristupaju malom kirurškom zahvatu. Kod bolesnika s niskim rizikom nije potrebna prijeoperacijska profilaksa, a nakon operativnog zahvata potrebna je rana imobilizacija i hidracija. Umjereni rizik uključuje sve bolesnike u dobi od 40-60 god koji pristupaju kirurškom zahvatu ili manji kirurški zahvat s najviše 2 dodatna čimbenika rizika. Kod bolesnika s umjerenim rizikom provodi se antikoagulacijska profilaksa heparinom u dozi 5.000 i.j. tako da se prva doza primjeni prije operacije, a nakon operacije svakih 12 sati uz kompresivne čarape ili intermitentnu pneumatsku kompresiju. Može se primijeniti i niskomolekularni heparin (LMWH) do 3.400 i.j./dan uz kompresivne čarape ili intermitentnu pneumatsku kompresiju. Visoki rizik uključuje sve bolesnike starije od 60 god koji pristupaju operativnom zahvatu ili bolesnike u dobi od 40-60 god uz dodatne čimbenike rizika. Tromboprofilaksa kod bolesnika visokog rizika provodi se LMWH u dozi većoj od 3.400 i.j./dan ili heparin 5.000 i.j. svakih 8 sati s prvom dozom 2 sata prije operacije. Operativni zahvat koji se provodi kod bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika donosi najviši rizik. Kod najvišeg rizika profilaksa se provodi sa LMWH u dozi većoj od 3.400 i.j./dan. Prijeoperacijsko antikoagulantno liječenje heparinom smanjuje učestalost pojavljivanja DVT (s 22% na 9%), PE (s 2.0% na 1.3%), fatalne PE (s 0.8% na 0.3%) i ukupnu smrtnost (s 4.2% na 3.2%) (White 2003). Trajanje profilakse prilagođava se svakom pojedinom bolesniku, a ovisi o pokretnosti bolesnika, vrsti operacijskog zahvata, ranijim VTE i trenutnim

bolestima. Preporučuje se 7-10 dana trajanja terapije (Kearon 2003). Kod visoko rizičnih bolesnika koji su pristupili operativnom zahvatu, uključujući bolesnike s malignom bolešću te bolesnike s preboljelom VTE, preporučuje se profilaksu s LMWH provoditi 28 dana nakon operativnog zahvat (Michota 2009).

## **7. 7. PRIJEOPERACIJSKA EVALUACIJA BOLESNIKA S ALERGIJSKIM REAKCIJAMA**

Tijekom prijeoperacijskog pregleda veliki broj bolesnika navodi prethodne alergijske reakcije na lijekove, hranu te alergene biljnog ili životinjskog podrijetla. Pritom je od osobitog značenja anamnestički podatak o hiperreaktivnosti na lijekove ili hranu jer nas može upozoriti na moguću ukriženu reaktivnost između lijekova i hrane koja je čest uzrok perioperacijske alergijske reakcije. Zbog toga je bitno prijeoperacijskom evaluacijom bolesnika saznati informacije o alergijskoj reakciji, kada se prvi puta javila, kojim simptomima se prezentirala te dali je potvrđena alergološkim testiranjem. Bolesnici kod kojih postoji genetska sklonost alergijskim reakcijama (atopija) posebno su rizični za razvoj anafilaktičke reakcije za vrijeme anestezije. Bolesnici koji boluju od mastocitoze skloni su razvoju perioperacijske anafilaktičke reakcije. Kod bolesnika s deficitom C1-esteraza inhibitora može doći do pogoršanja simptoma za vrijeme anestezije u obliku kožnog, laringealnog i gastrointestinalnog edema. Alergija jest preosjetljivost posredovana imunosnom reakcijom. Pseudoalergijom nazivamo preosjetljivost koja je posredovana neimunskim mehanizmima. Manji broj alergijskih reakcija na lijekove posredovan je imunosnim mehanizmom. Najteži oblik alergijske reakcije kod anesteziranog bolesnika jest anafilaktička reakcija. Ovaj oblik alergijske reakcije javlja se s učestalošću 1 na 10000 do 20000 anestezija (Dewachter et al. 2009). Tijekom primjene mišićnih relaksatora anafilaktička reakcija javlja se jednom na 6500 anestezija (Dewachter et al. 2009). Mortalitet uzrokovan perioperativnom anafilaktičkom reakcijom je između 3% i 10% (Dewachter et al. 2009). Najčešći alergeni koji uzrokuju anafilaktičku reakciju za vrijeme anestezije su mišićni relaksatori (58%), lateks (16%) i antibiotici (15.1%) (Lagopoulos & Gigi 2011). Među mišićni relaksatorima, rokuronij( 43,1%) i suksinilkolin (22,6%) povezani su sa najvećom učestalošću anafilaktičke reakcije za vrijeme anestezije (Lagopoulos & Gigi 2011). Lateks, drugi alergen po učestalošću izazivanja

anafilaktičke reakcije, nalazi se kao sastavna komponenta u sterilnim i ne sterilnim rukavicama, maskama za lice, kateterima te tubusima za održavanje prohodnosti dišnog puta. Učestalost anafilaktičkih reakcija izazvanih antibioticima primijenjenih perioperativno raste. Većina lijekova koja se primjenjuje tijekom izvođenja anestezije su hapteni ili nepotpuni antigeni. To su spojevi male molekularne mase koji da bi postali imunogene molekule moraju se vezati sa plazmatskim ili tkivnim proteinima. Spojeve s plazmatskim ili tkivnim proteinima može stvarati izvorni lijek koji je primijenjen, njegov metabolit ili pomoćna tvar u farmaceutskom pripravku. Reakcija na lijekove može nastati svim postojećim mehanizmima imunoloških reakcija. Anafilaktička reakcija predstavlja sustavnu imunološku reakciju, koja nastupa neočekivano i naglo, posebno naglo za vrijeme operativnog zahvata tijekom kojeg se primjenjuje više skupina lijekova za provođenje anestezije. Anafilaktička reakcija koja se događa za vrijeme operativnog zahvata klinički je sindrom koji zahvaća više organskih sustava. Među najčešćim simptomima kojima se prezentira su simptomi od strane kardiovaskularnog sustava (73,6%), kožnim simptomima (69,6%) te bronhospazmom (44,2%) (Hepner & Castells 2003). Kliničke manifestacije posljedica su djelovanja medijatora koji se otpuštaju iz mastocita i bazofila prilikom vezanja alergena na IgE-protutijelo. Tijekom senzibilizacije, koja se ne očituje klinički, izlaganje alergenu kod osjetljivih pojedinaca uzrokovat će nastanak IgE protutijela. IgE protutijela velikim afinitetom vežu se za FCRI receptore lokaliziranim na membranama plazmatskih bazofila i tkivnih mastocita, dok se slabijim afinitetom vežu za FCRII receptore na limfocitima, eozinofilima i trombocitima (Dewachter et al. 2009). Kod ponovne ekspozicije alergenu, alergen križnim vezanjem za dva IgE protutijela pobuđuje signal za kaskadnu reakciju koja rezultira degranulacijom mastocita i bazofila. Iz mastocita i bazofila oslobađaju se primarno pohranjeni medijatori anafilaksije koji uključuju histamin, proteaze (triptaza, kimaza), proteoglikane i čimbenik aktivacije trombocita. Nakon njihovog oslobađanja fosfolipidnim metabolizmom sintetiziraju se sekundarni upalni medijatori kao što su leukotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> i LTD<sub>4</sub>) i prostaglandini (PGD<sub>2</sub>). Histamin, PGD<sub>2</sub> i LTC<sub>4</sub> izrazito su potentne vazoaktivne tvari koje dovode do povećane kapilarne propustljivosti što dovodi do gubitka intravaskularnog volumena u intersticijski prostor. Teška reakcija preosjetljivosti, koja prema prezentirajućim simptomima ne može razlikovati od anafilaktičke reakcije, a posredovana je drugačijim neimunskim mehanizmom naziva se anafilaktoidna reakcija. Anafilaktoidna reakcija započinje aktivacijom komplement i bradikinin kaskade koja direktno dovodi do degranulacije bazofila i



mastocita. Prezentira se simptomima koji mogu zahvatiti svaki organski sustav te brzo progrediraju. Početak i vrsta simptoma ovise o koncentraciji alergena, a pokazalo se da i minimlane količine alergena mogu izazvati ozbiljne pa i fatalne reakcije.

*Tablica 3. Simptomi anafilaktične reakcije*

ORGANSKI SUSTAV	SIMPTOMI	ZNAKOVI
<b>KOŽA</b>	svrbež	Utikarija, angioedem, crvenilo, bljedilo
<b>RESPIRATORNI</b>	Otežano disanje, knedla u grlu, promuklost	Laringealni edem, bronhospazam, plućni edem, cijanoza
<b>KARDIOVASKULARNI</b>	Bolovi u prsištu, slabost	Tahikardija, hipotenzija, aritmija, kardijalni zastoj
<b>GASTROINTESTINALNI</b>	Mučnina, bolovi u trbuhu	Povraćanje, proljev

Svaka sumnja na alergijsku reakciju tijekom anesteziološkog postupka treba biti detaljno ispitana i istražena kombinirajući preoperativno i postoperativno testiranje. Važno je potvrditi reakciju, identificirati lijek koji ju je uzrokovao, utvrditi moguću unakrsnu reaktivnost prema neuromuskularnim blokatorima te dati preporuku za buduće anesteziološke postupke. Dijagnoza alergijske reakcije postavlja se na temelju kliničke slike, seroloških i kožnih testova. Pokazatelj imunološki posredovane anafilaktičke reakcije u serumu jest triptaza mastocita, serum triptaza. Serum triptaza jest neutralna serin proteaza koja se sastoji od dva glavna dijela,  $\alpha$  i  $\beta$  triptaze (Ebo et al. 2007). Lučenje pro- $\beta$ -triptaze jest konstantno te je ono pokazatelj broja mastocita, dok zrela  $\beta$  triptaza ukazuje na aktivaciju mastocita (Ebo et al. 2007). Povišena ukupna razina serumske triptaze ( pro  $\beta$ , pro  $\alpha$  i zrela  $\beta$  triptaza) ukazuje na degranulaciju mastocita koja se događa za vrijeme anafilaktičke reakcije (Ebo et al. 2007). Porast ukupne triptaze može se kvantificirati u serumu 30 minuta nakon početka simptoma dok je poluvrijeme raspada triptaze oko 120 minuta (Ebo et al. 2007). Iz tog razloga

preporučuje se prikupiti uzorke za analizu 60 do 120 minuta nakon početka simptoma. Ponovno prikupljanje uzroka provodi se 2 dana nakon anafilaktičke reakcije da bi se mogle vrijednosti dobivene nakon reakcije usporediti s bazalnim vrijednostima serumske triptaze (Ebo et al. 2007). Povišena razina serumske triptaze može ostati povišena nekoliko dana u slučaju kasno nastupajuće, dvofazne i dugotrajne anafilaktičke reakcije (Hepner & Castells 2003). Na temelju povišene razine serumske triptaze ne možemo razlikovati anafilaktičku od anafilaktoidne reakcije. Isto tako, ako vrijednosti serumske triptaze nisu povišene, ne možemo na temelju toga isključiti postojanje anafilaktičke reakcije (Hepner & Castells 2003). Nakon anafilaktičke reakcije u razdoblju od 6 tjedana do 6 mjeseci potrebno je provesti kožne testove (intradermalni test i prick test) te mjerenje specifičnih IgE-protutijela radioalergosorbentnim testom (RAST). Jedini način kojim se može predvidjeti alergijska reakcija za vrijeme anesteziološkog postupka jest detaljno prikupljanje anamnestičkih podataka u prijeoperacijskom pregledu bolesnika te tim putem identifikacija pacijenata koji imaju povišeni rizik za razvoj alergijske reakcije. Osobe s atopijskim bolestima u anamnezi i povišenim vrijednostima plazmatskog IgE-protutijela sklonije su razvoju alergijske reakcije na propofol i lateks (Hepner & Castells 2003). Zdravstveni djelatnici te osobe koje su više puta pristupile operativnom zahvatu mogu biti senzibilizirane na lateks te razviti alergijsku reakciju kod ponovnog izlaganja lateksu (Hepner & Castells 2003). Žene imaju 3 puta veću vjerojatnost za razvoj anafilaktičke reakcije tijekom anesteziološkog postupka u odnosu na muškarce (Hepner & Castells 2003). Pacijenti koji su alergični na kivi, avokado, bananu i kestene imaju protutijela koja križno reagiraju na lateks. Proteini iz tih prirodnih prehrambenih proizvoda imaju epitope koji križno reagiraju s antigenima lateksa (Johnson & Peebles). Kod bolesnika kod kojih se tijekom prijeoperacijskog pregleda utvrdi da imaju niski i srednji stupanj rizika za razvoj alergijske reakcije provodi se medikamentozna profilaksa. Pri tome se koriste H1 i H2 blokatori u kombinaciji s kortikosteroidima u standardnim dozama kroz najmanje 2 dana s zadnjom dozom 1 sat prije anestezije (Liccardi et al. 2008). Ukoliko se tijekom prijeoperacijskog pregleda pacijenta utvrdi visoki rizik za razvoj alergijske reakcije premedikacija se provodi 3 do 4 dana višim dozama H1 blokatora i kortikosteroida (Liccardi et al. 2008). Antagonisti H1 i H2 receptora kompetitivnim mehanizmom blokiraju biološke učinke histamina na ciljnim tkivima. Antagonist H1 receptora, difenhidramin, primjenjuje se u dozi od 0,5-1 mg/kg, a antagonist H2 receptora, ranitidin u dozi 100 mg iv. tijekom 3-5 minuta. Kortikosteroid hidrokortizon primjenjuje se

za reakcije posredovane IgE-protutijelima u dozi od 0,25-1 g iv. Kod reakcija za koje se smatra da su posredovane komplementom primijenjuje se metilprednizolon u dozi od 30-35 mg/kg ili 1-2 g metilprednizolona. Farmakološka profilaksa antihistaminicima i kortikosteroidima učinkovita je u alergijskim reakcijama posredovanim ne-imunološkim reakcijama. Međutim, ta farmakološka profilaksa ne može djelovati na već senzibilizirane mastocyte i bazofile te ne utječe na reakcije posredovane imunološkim sustavom (Fischer 2007). Svojim djelovanjem smanjuje imunološki odgovor, prikriva rane znakove i simptome te dovodi do vrlo teških reakcija, kao što je kardiovaskularni kolaps, kao jedini prezentirajući simptom (Fischer 2007). Prijeoperacijska prevencija alergijske reakcije antihistaminicima i kortikosteroidima kod "lateks-alergije" ne sprječava anafilaksiju i ne smanjuje težinu alergijske reakcije (Liccardi et al. 2008).

## **7. 8. IMUNODEFICIJENCIJE**

Bolesnici koji pristupaju operativnom zahvatu i anesteziološkim postupcima, a imaju oslabljen i promijenjen imunološki odgovor zahtijevaju posebnu pozornost za vrijeme prijeoperacijske pripreme. Imunodeficijencija je stanje kod kojeg nedostaje ili je poremećena jedna ili više komponenti imunološkog sustava. Imunodeficijencija može biti primarna ili nasljedna te stečena ili sekundarna. Većina imunodeficijencija jest stečena. Bolesnici koji pristupaju operativnom zahvatu, a da pri tome imaju oštećenu funkciju imunološkog sustava često su pacijenti s malignim bolestima, osobe inficirane virusom humane imunodeficijencije te bolesnici koji primaju imunosupresivnu terapiju zbog transplantacije organa ili autoimune bolesti. Važno je poznavati uzrok imunodeficijencije kod svakog bolesnika koji pristupa anesteziološkom postupku za bolje razumijevanje i sprječavanje eventualnih perioperativnih komplikacija. Najčešće skupine lijekove koje se koriste za suprimiranje imunološkog sustava su kortikosteroidi, kalcineurin blokatori, antiproliferativna i antilimfocitna poliklonalna i monoklonalna protutijela (Lindop 2002). Imunosupresivni lijekovi negativno djeluju na kardiovaskularni sustav, osobito pogoršavaju stanje već postojeće koronarne bolesti koja je česta kod bolesnika koji pristupaju operativnom zahvatu zbog transplantacije (Lindop 2002). Zbog toga je tijekom prijeoperacijskog pregleda potrebno utvrditi status kardiovaskularnog sustava, kontrolirati srčanu funkciju i hipertenziju. Kod bolesnika koji uzimaju

imunosupresivne lijekove hipertenzija može biti otporna na liječenje te su potrebne velike doze antihipertenzivnih lijekova za postizanje optimalnog krvnog tlaka (Lindop 2002). Elektrolitski status, plazma i kreatin pokazatelji su bubrežne funkcije dok krva slika pokazuje funkciju koštane srži. Prijeoperacijska procjena funkcije središnjeg i perifernog živčanog sustava te stanje svijesti pomažu u procjeni oporavka od anestezije (Lindop 2002). Posebnu pozornost kod tih pacijenata treba obratiti na pridržavanje strogih uvjeta antiseptike i općih mjera uz strogu higijenu. Kod imunokompromitiranih bolesnika provodi se prijeoperacijska antibiotska profilaksa kombinacijom sulfometoksazolom i trimetoprimom 1 x 1 tableta na dan ili 2 x 2 tablete dva puta tjedno. Posljedica samog uzroka imunodeficiencije, ali i učestalih infekcija i slabije uhranjenosti jest smanjena plućna i kardiovaskularna rezerva. Kao posljedica smanjene respiratorne i miogene rezerve prilikom uvoda u anesteziju može se javiti hipotenzija i povećana sklonost desaturaciji. Prijeoperacijski potrebno je nastaviti ili započeti antibiotsku terapiju, provoditi antivirusnu terapiju kod pacijenata inficiranih HIV-om, primjenjivati imunosupresivnu terapiju te poboljšati organske disfunkcije i nutritivni status pacijenta. Pritom je važno procijentiti kako prilagoditi imunosupresivnu terapiju u perioperacijskom razdoblju. Ukoliko se terapija provodi kroz perioperacijsko razdoblje rizik razvoja infekcije i otežanog cijeljenja rane je povećan, no ukoliko se zaustavi terapija zbog operativnog zahvata povećan je rizik pogoršanja ili egzacerbacije osnovne bolesti (Harle et al. 2009). Pri donošenju odluke treba sagledati svakog bolesnika posebno te pri tome vrednovati stanje bolesti, hitnost i vrstu planiranog operativnog zahvata, prijašnje infekcije, stupanj imunosupresije i komorbiditete (Harle et al. 2009). Opća anestezija i opijati koji se koriste za vrijeme anestezije imaju negativan učinak na imunološki sustav (Avidian et al. 2000). Za vrijeme opće anestezije 15 minuta nakon uvoda u anesteziju javlja se imunosupresija i traje 3 do 11 dana (Avidian et al. 2000). Postoperativna imunosupresija može trajati duže kod osoba s oslabljenim imunološkim sustavom, može pogodovati razvoju postoperativne infekcije te olakšati rast tumora i metastaze (Avidian et al. 2000). Prijeoperacijsko adekvatno liječenje boli kod pacijenata s malignom bolesti važno je jer sprečava širenje tumorskih stanica kojem pogoduje pad obrambene sposobnosti imunološkog sustava izazvan kirurškim zahvatom (Fodale et al. 2014). Prijeoperacijski kod pacijenata s imunodeficijencom, osobito onih s malignim bolestima, treba razmotriti mogućnost korištenja regionalne anestezije koja omogućuje bolju kontrolu boli, postoperativno manje korištenje opioida što smanjuje njihov negativan učinak na imunološki sustav i rast tumora te smanjuje otpuštanje endogenih opioida

(Fodale et al. 2014). Prilikom operativnog zahvata moguće su toksične reakcije kao posljedica interakcije lijekova koje koriste bolesnici s malignim bolestima, bolesnici s HIV infekcijom te lijekovi koji se koriste pri transplantaciji s anestheticima i ostalim lijekovima korištenim tijekom anesteziološkog i operativnog postupka. Poslijeoperacijske komplikacije česte su kod ove skupine pacijenata. Imunosupresivni lijekovi koji se primjenjuju u perioperacijskom razdoblju, osobito kortikosteroidi, imaju snažan inhibitorni učinak na staničnu proliferaciju što suprimira cijeljenje kirurške rane i pogoduje razvoju infekcija. Antiproliferativna i antilimfocitna protutijela uzrokuju anemiju, leukopeniju, trombocitopeniju, oštećenje jetre i bubrega što može dovesti do razvoja komplikacija u perioperativnom razdoblju (Lindop 2002). Nakon operativnog zahvata potreban je nadzor nad imunokompromitiranim bolesnicima u jedinicama intenzivnog liječenja te je pri tome osobito važno provođenje mjera antiseptike.

## **7. 9. PRIJEOPERACIJSKA ANTIBIOTSKA PROFILAKSA**

Infekcije povezane s kirurškim zahvatom treći su najčešći oblik bolničkih infekcija te na njih otpada oko 17 % od ukupnog broja bolničkih infekcija (ECDC 2013). Perioperativna antibiotska profilaksa učinkovita je mjera sprečavanja infekcija povezanih s kirurškim zahvatom jer je velika većina tih infekcija uzrokovana endogenim premještanjem pacijentovih crijevnih mikroorganizama (ECDC 2013). 80 % infekcija povezanih s kirurškim zahvatom mogu biti spriječene pravilnom perioperacijskom primjenom antibiotika (ECDC 2013). Najčešći uzročnici poslijeoperacijskih infekcija su mikroorganizmi koji čine kožnu floru pacijenta, a to su *S. aureus* (22,5%) i koagulaza negativni stafilocoki (*Staphylococcus epidermidis*) (Bratzler et al. 2013). U drugoj skupini kirurških zahvata, abdominalnim kirurškim zahvatima te transplantaciji srca, bubrega i jetre najčešći uzročnici su gram negativne bakterije i enterokoki (Bratzler et al. 2013). Čimbenici koji povećavaju rizik za razvoj poslijeoperacijske infekcije mogu biti vezani uz samog bolesnika kao što su dob, pušenje, debljina, dijabetes, postojanje infekcije na mjestima udaljenim od operativnog polja, kolonizacija patogenim mikroorganizmima, imunološki status i dužina prijeoperativnog boravka u bolnici (Enzler et al. 2011). Povećanom riziku za razvoj poslijeoperacijske infekcije pridonose i karakteristike samog operativnog zahvata kao što su prijeoperativno

brijanje, dužina kirurškog pranja i antiseptičke kože, dužina operativnog zahvata, ventilacija u operacijskoj sali, adekvatna sterilizacija kirurških instrumenata, ugradnja stranih materijala, kirurški drenovi te kirurška tehnika (Enzler et al. 2011). Svaka infekcija povezana s kirurškim zahvatom produžuje postoperativni boravak u bolnici za 7 do 10 dodatnih dana (Anderson et al. 2008). Pacijenti koji razviju infekciju nakon operativnog zahvata imaju 2 do 11 puta veći rizik od smrti u usporedbi s pacijentima koji nakon operativnog zahvata ne razviju infekciju (Anderson et al. 2008). 77% smrtnih slučajeva među pacijentima s infekcijom nakon operativnog zahvata izravno je povezano s infekcijom (Anderson et al. 2008). Troškovi liječenja infekcije nakon operativnog zahvata kreću se od 3000 \$ do 29000 \$, ovisno o vrsti operativnog zahvata i uzročnika infekcije (Anderson et al. 2008). Kirurške zahvate možemo podijeliti u 4 grupe ovisno o učestalosti poslijeoperacijske infekcije (Korolija-Marinić et al. 2000). Prvu skupinu kirurških zahvata čine čiste ili netraumatske operacije kod kojih nema otvaranja respiratornog, probavnog ili genitourinarnog sustava te je kod tih operacija učestalost poslijeoperacijskih infekcija manja od 1,5 % (Korolija-Marinić et al. 2000). Druga skupina kirurških zahvata su čiste kontaminirane ili potencijalno kontaminirane operacije kod kojih dolazi do otvaranja probavnog sustava, gornjih dijelova respiratornog sustava ili genitourinarnog sustava te je učestalost javljanja infekcija 7.7 % (Korolija-Marinić et al. 2000). Treću skupinu kirurških zahvata čine kontaminirane operacije kod kojih dolazi do veće kontaminacije zbog otvaranja probavnog, bilijarnog ili genitourinarnog sustava te operacije kod kojih je zbog potrebe ili pogreške došlo do izmjene aseptičkog postupka (Korolija-Marinić et al. 2000). U toj skupini kirurških zahvata učestalost poslijeoperacijskih infekcija je do 15 % (Korolija-Marinić et al. 2000). Četvrtu skupinu kirurških zahvata čine prljave operacije kod kojih je učestalost poslijeoperacijskih infekcija do 40 % (Korolija-Marinić et al. 2000). Perioperativna profilaksa preporučuje se provoditi u operativnih zahvata kod kojih je visoki postotak poslijeoperacijskih infekcija, kod ugradnje stranog materijala te kod operativnih zahvata koji imaju nisku učestalost poslijeoperacijskih infekcija, ali ukoliko se razvije infekcija ugrožavajuća je za pacijenta (Enzler et al. 2011). Kod kirurških zahvata koji pripadaju u treću ili četvrtu skupinu kirurških zahvata s obzirom na učestalost poslijeoperacijskih infekcija antibiotska profilaksa je obavezna (Korolija-Marinić et al. 2000). Kod skupine čistih kirurških zahvata antibiotska profilaksa je također indicirana ukoliko se vrši ugradnja stranih materijala ili ukoliko bi pojava infekcije imala teške posljedice (Korolija-Marinić et al. 2000). Antimikrobno sredstvo primijenjeno u profilaktičke svrhe

treba prevencijom razvoja infekcije smanjiti morbiditet i mortalitet vezan uz infekciju, smanjiti trajanje i troškove liječenja poslijeoperacijske infekcije te pri tome ne smije imati štetan učinak na mikrobnu floru pacijenta niti nuspojave (Bratzler et al. 2013). Da bi se postigli ti ciljevi važno je antimikrobno sredstvo primijeniti u odgovarajuće vrijeme i u pravilnoj dozi da bi se postigla djelotvorna koncentracija u serumu i tkivu koja je veća od minimalne inhibitorne koncentracije, a izbjegli razvoj rezistencije kod uzročnika i negativne nuspojave lijeka (Bratzler et al. 2013). Da bi se osiguralo pravilno vrijeme davanja profilaktičkog sredstva prije i za vrijeme operativnog zahvata preporučuje se primjena od strane anesteziologa (ECDC 2013). Lijek odabran za profilaksu treba biti ordinirani parenteralno 60 minuta prije incizije, idealno za vrijeme uvida u anesteziju (ECDC 2013). Ukoliko kirurški zahvat traje dulje od 3 sata ili je došlo do izmjene aseptičkog postupka zbog greške ili tehničke pogreške potrebno je ponoviti primjenu profilaktičkog lijeka (Korolija-Marinić et al. 2000). Kontinuirana antibiotska profilaksa nakon završetka operativnog zahvata se ne preporučuje osim kod kardijalnih kirurških zahvata gdje se antimikrobnu terapiju preporučuje provoditi 48 sati nakon završetka operativnog zahvata (ECDC 2013, Enzler et al. 2011). Za najveći broj operativnih zahvata cefazolin je antimikrobno sredstvo izbora zbog dokazane učinkovitosti, odgovarajućeg vremena djelovanja, spektra djelovanja na najčešće uzročnike poslijeoperacijskih infekcija, sigurnosti primjene te niskih troškova (Bratzler et al. 2013). Cefazolin (cefalosporin I. generacije) primjenjuje se intravenski u dozi od 1 g. U slučaju alergije na  $\beta$  laktamske antimikrobne lijekove preporučuje se kao profilaktično sredstvo koristi vankomicin (Bratzler et al. 2013). Vankomicin se primjenjuje 1 g intravenski 2 sata prije operativnog zahvata. Kod kontaminiranih kolorektalnih kirurških zahvata preporučuje se kombinirana profilaktička primjena lijeka peroralno i parenteralno (Korolija-Marinić et al. 2000). Pri tome se koriste eritromicin i neomicin 3x1g per os dan prije zahvata te cefuroksim 1,5 g i.v i metronidazol 500 mg prije operacije (Korolija-Marinić et al. 2000). Prije apendektomije primjenjuje se cefazolin s metronidazolom. Prilikom kirurških zahvata na mokraćnom sustavu antibiotska profilaksa provodi se prema biogramu i antibiogramu urina.

## **8. PRIJEOPERACIJSKA PRIPREMA ZA JEDNODNEVNU KIRURGIJU**

Jednodnevna kirurgija oblik je kirurgije koji se prakticira diljem svijeta te pokazuje rastuće trendove. Podatci za USA pokazuju povećanje udjela pacijenata zbrinutih kroz jednodnevnu kirurgiju, sa 20 % u 1981. godini do 69 % u 1996 godini (Philip 1997). Praktičnost, niski troškovi i ušteda karakteristike su jednodnevne kirurgije koje dovode do njene sve veće popularnosti. Predviđanja govore da će kroz nekoliko godina gotovo 80 % svih operativnih zahvata biti provedeno kroz jednodnevnu kirurgiju (Harsoor 2010). Dostignuća u medicinskoj tehnologiji, anesteziji i kontroli boli omogućuju primjenu ovog modaliteta skrbi koji donosi smanjenu potrebu za bolničkom skrbi (Harsoor 2010). Pacijent koji će pristupiti kirurškom zahvatu koji se provodi na ambulantnoj razini anesteziolog pregledava 1 do 30 dana prije zahvata. Prijeoperacijski provodi se premedikacija lijekovima za postizanje anksiolize, sedacije i amnezije bez klinički značajno produženog vremena oporavka nakon zahvata (Harsoor 2010). Premedikacija se provodi 30 do 45 minuta prije zahvata, a najčešće korišteni anksiolitik je midazolam koji se daje u dozi od 7,5-15,0 mg tbl per os (Anzulovic et al. 2010). Za postizanje bržeg oporavka od anestezije i potrebe za manjim korištenjem anestetika za vrijeme zahvata u premedikaciji koriste se analgetici (paracetamol, diklofenak) (Anzulovic et al. 2010). Ukoliko zbog vrste operativnog zahvata postoji povećani rizik od aspiracije želučanog sadržaja u premedikaciji se koriste blokatori H<sub>2</sub> receptora i metoklopramid koji smanjenjem želučanog volumena i kiselosti smanjuju rizik aspiracije (Anzulovic et al. 2010). Pacijenti koji pristupaju operativnom zahvatu kroz jednodnevnu kirurgiju smiju uzimati tekućinu do 2 sata prije zahvata (Harsoor 2010). Lijekove koje bolesnik uzima zbog kronične bolesti treba uzeti do 1 sat prije operativnog zahvata (Harsoor 2010). Većina zahvata koja se provodi ambulantno predstavlja mali rizik za krvarenje te se preporučuje pacijentima nastaviti s terapijom aspirinom i antikoagulantnom terapijom tijekom perioperacijskog razdoblja (Harsoor 2010). Provođenjem kvalitetne i visoko efektivne anestezije smanjuju se postoperativne komplikacije i neželjeni učinci lijekova korištenih za vrijeme anestezije. Ranim buđenjem pacijenta iz anestezije, brzim oporavkom od anestezije i kontrolom postoperativne boli postiže se brži oporavak pacijenta i povratak svakodnevnom životu (Philip 1997).



## 9. ZAKLJUČAK

Sastavni dio anesteziološkog postupka čini priprema bolesnika prije samog operativnog postupka. Pravilnom pripremom bolesnika moguće je prevenirati potencijalne rizike perioperacijskog morbiditeta i mortaliteta, povećati učinkovitost anestezije i operacijskog postupka te reducirati troškove istog. Anesteziološka procjena bolesnikovog stanja prije operativnog zahvata osigurava optimalnu pripremu bolesnika provođenjem postupaka koji su u bolesnikovom najboljem interesu osiguravajući tako dobre uvjete rada za kirurški zahvat. Prijeoperativno ispravno provedenom farmakološkom premedikacijom oblikovanom prema individualnim karakteristikama svakog pojedinog bolesnika osigurava se optimalna funkcija svih vitalnih organskih sustava te stabilnost bolesnika tijekom provođenja anestezije, smanjenje mogućih komplikacija i brži oporavak bolesnika. Izbor lijekova uključenih u farmakološku prijeoperacijsku premedikaciju ovisti će o bolesnikovom kliničkom stanju, dosadašnjim bolestima i lijekovima koje uzima, ali također i o bolesti zbog koje pristupa operativnom zahvatu. Temeljem tih čimbenika određuje se optimalni lijek, doza i vrijeme davanja za postizanje ciljeva premedikacije. Zahvaljujući pravilnoj farmakološkoj prijeoperacijskoj pripremi bolesnika, moguće je provođenje operativnih zahvata kod bolesnika starije životne dobi, bolesnika s kroničnim bolestima i komorbiditetima.

## **10. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentorici Prof.dr.sc Vesni Vegar-Brozović na savjetima, pomoći i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada. Zahvaljujem roditeljima, bratu, Danijelu i prijateljima na velikoj podršci tijekom svih godina studiranja.

## 11. LITERATURA

American Society of Anesthesiologists, (2011), Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: Application to healthy patients undergoing elective procedures—a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology* 90:896–905

Anesthetic Requirements *Anesth Analg* 89:1346–51

Ang-Lee M K, Moss J, Yuan C-S, (2001), Herbal Medicines and Perioperative Care, *JAMA* 286:208-216

Anzulović A, Fudurić S, Matas M, Mihaljević S, Vašatko N, (2010), Anestezija i analgezija za male zahvate u ginekološkoj praksi, *Gynaecol Perinatol* 19(3):148–151

Arbous M S, Grobbee D E, van Kleef J W, de Lange J J, Spoormans H H A J M, Touw P, Werner F M, Meursing A E E, (2001), Mortality associated with anaesthesia: a qualitative analysis to identify risk factors, *Anaesthesia*, 56:1141-1153

Avidan M S, Jones N, Pozniak A L, (2000), The implications of HIV for the anaesthetist and the intensivist *Anaesthesia*, 55: 344±354

Bahrami N, Soleimani M A, Sharifnia H, Shaigan H, Sheikhi M R, Mohammad-Rezaei Z, (2013), Effects of anxiety reduction training on physiological indices and serum cortisol levels before elective surgery, *Iran J Nurs Midwifery Res.* 18(5): 416–420.

Bauer T M, Ritz R, Haberthur C, Ha H R, Hunkeler W, Steight A J, (1995), Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam, *Lancet* 346:145-47

Bratzler D W, Dellinger E P, Olsen K M, Perl T M, Auwaerter P G, Bolon M K, Fish D N, Napolitano L M, Sawyer R G, Slain D, Steinberg J P, Weinstein R A, (2013), Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery, *Am J Health-Syst Pharm.* 70:195-283

Brooks-Brunn J A, (1997), Predictors of Postoperative Pulmonary Complications Following Abdominal Surgery, *CHEST* 111:564-71

Crevoisieri, W.H. Ziegler, M. Eckert, P. Heizmann, (1983), Relationship between plasma concentration and effect of midazolam after oral and intravenous administration, *Br. J. clin. Pharmac.* 16, 51S-61S

De Caterina A R, Leone A M, (2010) Why B-Blockers Should Not Be Used as First Choice in Uncomplicated Hypertension, *Am J Cardiol* 105:1433–1438

- Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala C W, (2009), Anaphylaxis and Anesthesia Controversies and New Insights, *Anesthesiology* 111:1141-50
- Ebo D G, Fisher M M, Hagendorens M M, Bridts C H, Stevens W J, (2007), Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach, *Allergy* 62: 471–487
- Enzler M J, Berbari E, Osmon D R, (2011), Antimicrobial Prophylaxis in Adults, *Mayo Clin Proc.* 86(7):686-701
- European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013, doi 10.2900/85936
- Fischer S SF, (2007), Anaphylaxis in anaesthesia and critical care, *Current Allergy & Clinical Immunology*, Vol 20, No. 3: 136-139
- Fleisher L A, Chair, Beckman J A, Brown K A, Calkins H, Chaikof E L, Fleischmann K E, Freeman W K, Froehlich J B, Kasper E K, Kersten J R, Riegel B, Robb J F, (2007), ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery), *Circulation*, 116:1971-1996
- Fodale V, D'Arrigo M G, Triolo S, Mondello S, La Torre D, (2014), Anesthetic Techniques and Cancer Recurrence after Surgery, *ScientificWorldJournal*. 2014, doi: 10.1155/2014/328513
- Forrest J B, Rehder K, Kahalan M K, Goldsmith C H, (2009), Multicenter Study of General Anesthesia III. Predictors of Severe Perioperative Adverse Outcomes, *Anesthesiology* 76:3-15
- Freeman W K, Gibbons R J, (2009), Perioperative Cardiovascular Assessment of Patients Undergoing Noncardiac Surgery, *Mayo Clin Proc.* 84(1):79-90
- Geerts W H, Chair, Heit J A., Clagett G. P, Pineo G F., Colwell C W, Anderson F A, Wheeler H. B, (2001), Prevention of Venous Thromboembolism, *CHEST* 119:132S–175S
- Guillen-Perales J, Luna-Maldonado A, Fernandez-Prada M, Guillen-Solvas J F, Bueno-Cavanillas A, 2013, Quality of Information in the Process of Informed Consent for Anaesthesia, *Cir esp* 91(9): 595-601
- Harsoor SS, (2010), Changing concepts in anaesthesia for day case surgery, *Indian J Anaesthe.*, 54(6):485-488
- Härle P, Straub R H, Fleck M, (2009), Perioperative Management of Immunosuppression in rheumatic diseases – What to do?, *Rheumatology International* 30, 8:999-1004

- Heit J A, Silverstein M D, Mohr M D, Petterson M T, O'Fallon W M, Melton J, (1999), Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism, *Arch Intern Med* 159:445-453
- Hepner D L, Castells M C, (2003), Anaphylaxis During the Perioperative Period, *Anesth Analg* 97:1381–95
- Johnson F R, Peebles S, (2004), Anaphylactic Shock: Pathophysiology, Recognition, and Treatment, *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(6):695-703
- Jukić M, Husedžinović J, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, Kvolik S, 2012, *Klinička anesteziologija*, Zagreb, Medicinska naklada
- Katzung GB, Masters B M, Treor JA, 2011, *Temeljna i klinička farmakologija*, Zagreb, Medicinska naklada
- Kaye A D, Clarke R C, Sabar R, Ving S, Dhawan K P, Hofbauer R, Kaye A M, (2000), Herbal medicines: current trends in anesthesiology practice—a hospital survey, *Journal of clinical anesthesia* 12 (6):468-471
- Kearon C, (2003), Duration of Venous Thromboembolism Prophylaxis After Surgery, *CHEST* 124:386S–392S
- Kelly D J, Ahmad M, Brull S J, (2001), Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities, *CAN J ANESTH* 48: 10 / pp 1000–1010
- Kennedy J M, van Rij A M, Spears G F, Pettigrew R A, Tucker I G, Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal, *Br J Clin Pharmacol*, 49, 353±362
- Keng Soon Poh, Lingaraj K, (2013), Complications and their risk factors following hip fracture surgery, *Journal of Orthopaedic Surgery* 21(2):154-7
- Knoester P D, Jonker D M, van der Hoeven R T M, Vermeij T A C, Edelbroek T M, Brekelmans G J, de Haan G J, (2002), Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam administered as a concentrated intranasal spray. A study in healthy volunteers, *Br J Clin Pharmacol*, 53, 501–507
- Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S, (1997), A survey of postoperative nausea and vomiting, *Anaesthesia*, 52:443-449
- Kuwajerwala N K, Reddy R C, Kanthimathinathan V S, (2013), Perioperative Medication Management, <http://emedicine.medscape.com/article/284801-overview>, Accessed 25 March 2014
- Lagopoulos V, Gigi E, (2011), Anaphylactic and anaphylactoid reactions during the perioperative period *HIPPOKRATIA* 15, 2: 138-140

- Lee A, Chui P T, Gin T, (2003), Educating Patients About Anesthesia: A Systematic
- Liccardi G, Lobefalo G, Di Florio E, Di Iorio C, Occhiochiuso L, Romano L, Savoia G, Massa RM, D'Amato G, (2008), Strategies for the Prevention of Asthmatic, Anaphylactic and Anaphylactoid Reactions During the Administration of Anesthetics and/or Contrast Media J Investig Allergol Clin Immunol Vol. 18(1): 1-11
- Lindenauer P K, Pekow P, Wang K, Mamidi D K, Gutierrez B, Benjamin E M, (2005), Perioperative Beta-Blocker Therapy and Mortality after Major Noncardiac Surgery, N Engl J Med 353:349-61.
- Lindop M, (2002), Perioperative Management of Anticoagulants, Corticosteroids and Immunosuppression, Surgery 20(4):96a-96e
- Mangano D T, Layung E L, Wallace A, Tateo I, (1996), Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery, N Engl J Med 335:1713-20.
- Maranets I, Kain Z N, (1999), Preoperative Anxiety and Intraoperative
- McDonald J, (2005), Opioid receptors, Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 5 (1): 22-25
- Michota F A, (2009), Prevention of venous thromboembolism after surgery, Cleveland Clinic Journal of medicine 76:45-52
- Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, 2002, Clinical Anesthesiology, McGraw-Hill Companies, Inc New York
- Murtaza B, Saeed S, Sharif M A, (2010), Postoperative complications in emergency versus elective laparatomies at a peripheral hospital, J Ayub Med Coll Abbottabad 22(3)
- Oda Y, Mizutani K, Hase I, Nakamoto T, Hamaoka N, Asada A, (1999), Fentanyl inhibits metabolism of midazolam: competitive inhibition of CYP3A4 in vitro, Br J Anaesth 82: 900-3
- Ong C K S, Lirk P, Seymour R A, Jenkins B J, (2005), The Efficacy of Preemptive Analgesia for Acute Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis, Anesth Analg 100:757-73
- Philip BK, (1997), New approaches to anesthesia for day case surgery, Acta Anaesth. Belg., 48, 167-174
- Poldermans D, Boersma E, Bax J J, Thomson I R, Van de Ven L L M, Blankensteijn J D, Baars H F, Yo T I, Trocino G, Vigna C, Roelandt J R T C, Van Urk H, (1999), The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery, N Engl J Med 341:1789-94
- Practice Advisory for Preanesthesia Evaluation A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation, Anesthesiology 2002; 96:485-96

- Prause G, Ratzenhofer-Comenda B, Pierer G, Smolle Juttner F, Glanzer H, Smolle J, (1997), Can ASA grade or Goldman's cardiac risk index predict peri-operative mortality?, *Anaesthesia* 52; 203-206
- Primates P, Goldcare M J, (1996) Inguinal Hernia Repair: Incidence of Elective and Emergency Surgery, Readmission and Mortality, *nt. J. Epidemiol.* 25 (4):835-839
- Reuven Pasternak L. (2001), Preoperative testing S.L. Cohn (ed.), *Perioperative Medicine*, Springer-Verlag London Limited 2011
- Review of Randomized Controlled Trials of Media-Based Interventions, *Anesth Analg* 96:1424 –31
- Schouten O, Bax J J, Dunkelgrun M, Feringa H H.H, Poldermans D, (2007)Pro: Beta-Blockers Are Indicated for Patients at Risk for Cardiac Complications Undergoing Noncardiac Surgery, *Anesthesia and analgesia* 104(1):8-10.
- Sun G C, Hsu M C, Chia Y Y, Chen P Y, Shaw F Z, (2008), Effects of age and gender on intravenous midazolam premedication: a randomized double-blind study, *Br J Anaesth* 101: 632–9
- Turković K, Informirani pristanak i pravo odbijanja tretmana u RH, [https://www.pravo.unizg.hr/\\_download/.../NN\\_Pristanak-Turkovic.doc](https://www.pravo.unizg.hr/_download/.../NN_Pristanak-Turkovic.doc), Accessed 15 April 2014
- Veselis R A, Reinsel R A, Beattie B J, Mawlawi O R, Feshchenko V A, DiResta G R, Larson S M, Blasberg R G, (1997), Midazolam changes cerebral blood flow in discrete brain regions An H215o positron emission tomography study, *Anesthesiology* 87:1106-7
- White R H, (2003), The Epidemiology of Venous Thromboembolism, *Circulation.* 107:I-4-I-8
- Wolters U, Wolf T, Stutzer H, (1996), ASA clasifcation and perioperative variables as predictors of postoperative outcome, *Br. J. Anaesth* 77; 217-222
- Wong A, Townely S A, (2011), Herbal medicines and anaesthesia, *Cont Edu Anaesth Crit Care and Pain.*11(1):14-17
- Wong D H, Weber E C, Schell M J, Wong A B, Anderson C T, Barker S J, (1995), Factors Associated with Postoperative Pulmonary Complications in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Anesth Analg* 80:276-84
- Woolf C J, Chong M S, (1993), Preemptive analgesia- treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization, *anesth Analg* 77:362-79
- Zakriya K J, Christmas C, Wenz J F, Franckowiak S, Anderson R, Sieber F E, (2002), Preoperative Factors Associated with Postoperative Change in Confusion Assessment Method Score in Hip Fracture Patients, *Anesth Analg* 94:1628 –32

Zambouri A, (2007), Preoperative evaluation and preparation for anesthesia and surgery, Hipokratia 11, 1: 13-21

<http://www.asahq.org/Home/For-Members/Clinical-Information/ASA-Physical-Status-Classification-System>, Accessed 13 April 2014



## **12. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 18. kolovoza 1989. godine u Varaždinu. U malom mjestu u kojem živim, Ljubešćici, pohađala sam i završila osnovnoškolsko obrazovanje 2004. godine. Srednjoškolsko obrazovanje stekla sam u Prvoj gimnaziji Varaždin te maturirala s odličnim uspjehom 2008. godine kada upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.